

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Adempas 0,5 mg filmom obložene tablete
Adempas 1 mg filmom obložene tablete
Adempas 1,5 mg filmom obložene tablete
Adempas 2 mg filmom obložene tablete
Adempas 2,5 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Adempas 0,5 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 0,5 mg riocigvata.

Adempas 1 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 1 mg riocigvata.

Adempas 1,5 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 1,5 mg riocigvata.

Adempas 2 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 2 mg riocigvata.

Adempas 2,5 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 2,5 mg riocigvata.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Adempas 0,5 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta od 0,5 mg sadrži 37,8 mg laktoze (u obliku hidrata),

Adempas 1 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta od 1 mg sadrži 37,2 mg laktoze (u obliku hidrata),

Adempas 1,5 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta od 1,5 mg sadrži 36,8 mg laktoze (u obliku hidrata),

Adempas 2 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta od 2 mg sadrži 36,3 mg laktoze (u obliku hidrata),

Adempas 2,5 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta od 2,5 mg sadrži 35,8 mg laktoze (u obliku hidrata).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta).

- *tableta od 0,5 mg*: bijele, okrugle, bikonveksne tablete od 6 mm, označene Bayerovim križem s jedne strane te brojem 0.5 i slovom "R" s druge strane.
- *tableta od 1 mg*: blijedožute, okrugle, bikonveksne tablete od 6 mm, označene Bayerovim križem s jedne strane te brojem 1 i slovom "R" s druge strane.
- *tableta od 1,5 mg*: žuto-narančaste, okrugle, bikonveksne tablete od 6 mm, označene Bayerovim križem s jedne strane te brojem 1.5 i slovom "R" s druge strane.
- *tableta od 2 mg*: blijedonarančaste, okrugle, bikonveksne tablete od 6 mm, označene Bayerovim križem s jedne strane te brojem 2 i slovom "R" s druge strane.

- *tableta od 2,5 mg*: crveno-narančaste, okrugle, bikonveksne tablete od 6 mm, označene Bayerovim križem s jedne strane te brojem 2.5 i slovom "R" s druge strane.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Kronična tromboembolijska plućna hipertenzija (KTEPH)

Adempas je indiciran za liječenje odraslih bolesnika funkcionalnog razreda II do III prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji (SZO) s

- inoperabilnim KTEPH-om,
- perzistentnim ili recidivirajućim KTEPH-om nakon kirurškog liječenja, za poboljšanje tolerancije napora (vidjeti dio 5.1).

Plućna arterijska hipertenzija (PAH)

Odrasli bolesnici

Adempas, kao monoterapija ili u kombinaciji s antagonistima endotelinskih receptora, indiciran je za liječenje odraslih bolesnika s plućnom arterijskom hipertenzijom (PAH) funkcionalnog razreda II do III prema SZO-u za poboljšanje tolerancije napora (vidjeti dio 5.1).

Pedijatrijski bolesnici

Adempas je u kombinaciji s antagonistima endotelinskih receptora indiciran za liječenje pedijatrijskih bolesnika u dobi od 6 do manje od 18 godina s PAH-om funkcionalnog razreda II do III prema SZO-u (vidjeti dio 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje smije započeti i nadzirati samo liječnik s iskustvom u liječenju KTEPH-a ili PAH-a.

Doziranje

Početna doza

Preporučena početna doza je 1 mg 3 puta na dan tijekom 2 tjedna. Tablete se moraju uzimati 3 puta na dan u razmaku od približno 6 do 8 sati (vidjeti dio 5.2).

Titracija

Odrasli bolesnici

Dozu se mora povećavati u intervalima od 2 tjedna za 0,5 mg 3 puta na dan do najviše 2,5 mg 3 puta na dan, ako je sistolički krvni tlak ≥ 95 mmHg i bolesnik nema znakove ili simptome hipotenzije. U nekih bolesnika s PAH-om može se postići zadovoljavajući odgovor na liječenje procijenjen testom 6-minutnog hoda (6MWD) pri dozi od 1,5 mg 3 puta na dan (vidjeti dio 5.1). Ako se sistolički krvni tlak snizi na manje od 95 mmHg, dozu se mora održati na istoj razini pod uvjetom da bolesnik ne pokazuje nikakve znakove ili simptome hipotenzije. Ako se u bilo kojem trenutku tijekom faze postupnog povećavanja doze sistolički krvni tlak snizi na manje od 95 mmHg i bolesnik pokazuje znakove ili simptome hipotenzije, trenutnu dozu se mora sniziti za 0,5 mg 3 puta na dan.

Pedijatrijski bolesnici s PAH-om u dobi od 6 do < 18 godina tjelesne težine ≥ 50 kg

Adempas je dostupan u obliku tablete za primjenu u pedijatrijskih bolesnika tjelesne težine ≥ 50 kg. Titracija doze riocigvata provodi se na temelju bolesnikova sistoličkog krvnog tlaka i opće podnošljivosti prema procjeni nadležnog liječnika / zdravstvenog radnika. Ako bolesnik nema znakova niti simptoma hipotenzije, a sistolički krvni tlak je ≥ 90 mmHg u dobnoj skupini od 6 do < 12 godina

ili ≥ 95 mmHg u dobnoj skupini od 12 do < 18 godina, dozu treba postupno povećavati za 0,5 mg u intervalima od 2 tjedna do postizanja maksimalne dnevne doze od 3 puta 2,5 mg.

Ako se sistolički krvni tlak snizi na manje od prethodno navedenih razina, dozu se treba održavati na istoj razini sve dok bolesnik ne pokazuje nikakve znakove ili simptome hipotenzije. Ako se u bilo kojem trenutku tijekom faze postupnog povećavanja doze sistolički krvni tlak snizi na manje od navedenih razina i bolesnik pokazuje znakove ili simptome hipotenzije, trenutnu dozu mora se sniziti za 0,5 mg 3 puta na dan.

Doza održavanja

Uspostavljenu individualnu dozu potrebno je održavati osim ako se jave znakovi i simptomi hipotenzije.

Maksimalna ukupna dnevna doza je 7,5 mg (odnosno 2,5 mg 3 puta na dan) u odraslih i pedijatrijskih bolesnika tjelesne težine od najmanje 50 kg.

Ako se propusti doza, liječenje se mora nastaviti sljedećom dozom prema rasporedu.

Ako se lijek ne podnosi, potrebno je razmotriti sniženje doze, u bilo kojem trenutku.

Pedijatrijski bolesnici s PAH-om tjelesne težine manje od 50 kg

Adempas je dostupan u obliku granula za oralnu suspenziju za liječenje pedijatrijskih bolesnika s PAH-om u dobi od najmanje 6 godina i tjelesne težine manje od 50 kg – za daljnje smjernice vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za Adempas granule za oralnu suspenziju. Bolesnici se tijekom liječenja mogu prebacivati s tableta na oralnu suspenziju i obrnuto zbog promjena tjelesne težine.

Privremeni prekid liječenja

U slučaju da liječenje treba prekinuti na 3 dana ili dulje, liječenje je potrebno ponovno započeti dozom od 1 mg 3 puta na dan tijekom 2 tjedna pa nastaviti uz titraciju doze kako je opisano gore.

Prelazak između inhibitora fosfodiesteraze tipa 5 (PDE-5) i riocigvata

Najmanje 24 sata prije primjene riocigvata u odraslih i djece mora se prekinuti s primjenom sildenafil.

Najmanje 48 sati prije primjene riocigvata u odraslih i 72 sata prije primjene riocigvata u djece mora se prekinuti s primjenom tadalafil.

Najmanje 24 sata prije primjene inhibitora PDE-5 u odraslih i djece mora se prekinuti s primjenom riocigvata.

Preporučuje se praćenje znakova i simptoma hipotenzije nakon bilo kojeg prijelaza (vidjeti dijelove 4.3, 4.5 i 5.1).

Posebne populacije

Individualna titracija doze na početku liječenja omogućuje prilagodbu doze potrebama bolesnika.

Stariji bolesnici

U starijih bolesnika (u dobi od 65 godina i starijih) postoji povećan rizik od hipotenzije pa je stoga potreban poseban oprez tijekom individualne titracije doze (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Bolesnici s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh C) nisu ispitani i stoga je primjena riocigvata u ovih bolesnika kontraindicirana (vidjeti dio 4.3). Pokazalo se da je izloženost ovom lijeku u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh B) povećana (vidjeti dio 5.2). Potreban je poseban oprez tijekom titracije doze u pojedinog bolesnika.

Nema dostupnih kliničkih podataka u djece i adolescenata mlađih od 18 godina s oštećenjem funkcije jetre.

Oštećenje funkcije bubrega

Podaci za bolesnike s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina < 30 ml/min) su ograničeni, a podataka za bolesnike na dijalizi nema. Stoga se ne preporučuje primjena riocigvata u ovih bolesnika (vidjeti dio 4.4).

Pokazalo se da je izloženost ovom lijeku u bolesnika s blagim i umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina od < 80-30 ml/min) povećana (vidjeti dio 5.2). U bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega postoji povećan rizik od hipotenzije pa je stoga potreban poseban oprez tijekom titracije doze u pojedinog bolesnika.

Nema dostupnih kliničkih podataka u djece i adolescenata mlađih od 18 godina s oštećenjem funkcije bubrega.

Bolesnici na stabilnim dozama jakih inhibitora više puteva CYP-a / P-glikoproteina (P-gp) i proteina rezistencije karcinoma dojke (BCRP)

Istodobna primjena riocigvata s jakim inhibitorima više puteva CYP-a i P-gp-a/BCRP-a, poput azolnih antimikotika (npr. ketokonazola, itraconazola) ili inhibitora HIV proteaze (npr. ritonavira) povećava izloženost riocigvatu (vidjeti dio 4.5). Kada se započinje terapija riocigvatom u bolesnika na stabilnim dozama jakih inhibitora više puteva CYP-a i P-gp-a/BCRP-a, razmotrite početnu dozu od 0,5 mg 3 puta na dan, kako bi se smanjio rizik od hipotenzije. Pratite znakove i simptome hipotenzije na početku i tijekom liječenja. U bolesnika na dozama riocigvata višim od ili jednakim 1,0 mg razmotrite snižavanje doze ako bolesnik razvije znakove ili simptome hipotenzije (vidjeti dio 4.5). Nema dostupnih kliničkih podataka u djece i adolescenata mlađih od 18 godina koji istodobno primaju sistemsku terapiju jakim inhibitorima više puteva CYP-a i P-gp-a/BCRP-a.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost riocigvata nisu ustanovljene u sljedećim pedijatrijskim populacijama:

- djeca u dobi < 6 godina (vidjeti dio 4.1), zbog pitanja sigurnosti primjene. Neklinički podaci pokazuju neželjene učinke na rast kostiju (vidjeti dio 5.3).
- djeca s PAH-om u dobi od 6 do < 12 godina sa sistoličkim krvnim tlakom < 90 mmHg na početku liječenja (vidjeti dio 4.3)
- djeca i adolescenti s PAH-om u dobi od 12 do < 18 godina sa sistoličkim krvnim tlakom < 95 mmHg na početku liječenja (vidjeti dio 4.3)
- djeca i adolescenti s KTEPH-om u dobi < 18 godina (vidjeti dio 4.1).

Nema dostupnih podataka iz kliničkih ispitivanja. Stoga se primjena riocigvata u ovim populacijama ne preporučuje.

Pušači

Aktivnim pušačima treba savjetovati da prestanu pušiti zbog rizika od slabijeg odgovora. U usporedbi s nepušačima, pušači imaju smanjene koncentracije riocigvata u plazmi. U bolesnika koji puše ili počnu pušiti tijekom liječenja može biti potrebno povišiti dozu na najvišu dnevnu od 2,5 mg 3 puta na dan (vidjeti dijelove 4.5 i 5.2).

Sniženje doze može biti potrebno kod bolesnika koji prestanu pušiti.

Način primjene

Za peroralnu primjenu.

Hrana

Riocigvat se općenito može uzimati s hranom ili bez nje. Za bolesnike sklone hipotenziji, kao mjera predostrožnosti, ne preporučuje se izmjenjivanje uzimanja riocigvata nakon jela i natašte zbog povišenih vršnih razina riocigvata u plazmi kad se uzme natašte u odnosu na one kad se uzme nakon jela (vidjeti dio 5.2).

Zdrobljene tablete

Za bolesnike koji ne mogu progutati cijele tablete, tablete lijeka Adempas mogu se zdrobiti i pomiješati s vodom ili kašastom hranom neposredno prije peroralne primjene (vidjeti dio 5.2).

4.3 Kontraindikacije

- Istodobna primjena s inhibitorima PDE-5 (kao što su sildenafil, tadalafil, vardenafil) (vidjeti dijelove 4.2 i 4.5).
- Teško oštećenje funkcije jetre (Child-Pugh C).

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Trudnoća (vidjeti dijelove 4.4, 4.5 i 4.6).
- Istodobna primjena s nitratima ili donorima dušičnog oksida (kao što je amilnitrit) u bilo kojem obliku, uključujući rekreacijske droge, tzv. „poppers“ (vidjeti dio 4.5).
- Istodobna primjena s drugim stimulatorima topljive gvanilat-ciklaze.
- Početak liječenja
 - o djece u dobi od 6 do < 12 godina sa sistoličkim krvnim tlakom < 90 mmHg
 - o bolesnika u dobi od ≥ 12 godina sa sistoličkim krvnim tlakom < 95 mmHg
- Bolesnici s plućnom hipertenzijom povezanom s idiopatskim intersticijskim pneumonijama (PH-IIP) (vidjeti dio 5.1).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

U plućnoj arterijskoj hipertenziji, ispitivanja s riocigvatom provedena su većinom u idiopatskom ili nasljednom PAH-u i PAH-u povezanom s bolešću vezivnog tkiva. Ne preporučuje se primjena riocigvata u drugim oblicima PAH-a koji nisu ispitani (vidjeti dio 5.1).

U kroničnoj tromboembolijskoj plućnoj hipertenziji, izbor liječenja je plućna endarterektomija jer je to potencijalno kurativna opcija. Prema standardnoj medicinskoj praksi, prije liječenja riocigvatom mora se učiniti stručna procjena o mogućnosti izvođenja operativnog zahvata.

Plućna venookluzivna bolest

Plućni vazodilatatori mogu značajno pogoršati kardiovaskularno stanje bolesnika s plućnom venookluzivnom bolešću (PVOB). Stoga se ne preporučuje primjena riocigvata u takvih bolesnika. Ako nastanu znakovi plućnog edema, potrebno je razmotriti mogućnost povezanosti s PVOB-om i prekinuti liječenje riocigvatom.

Krvarenje u dišnom sustavu

U bolesnika s plućnom hipertenzijom povećana je vjerojatnost krvarenja u dišnom sustavu, osobito u bolesnika koji primaju antikoagulantnu terapiju. Preporučuje se pažljiv nadzor bolesnika koji uzimaju antikoagulanse, sukladno uobičajenoj medicinskoj praksi.

Liječenje riocigvatom može dodatno pojačati rizik od ozbiljnog i smrtonosnog krvarenja u dišnom sustavu, osobito ako su prisutni čimbenici rizika, kao što su nedavne epizode ozbiljne hemoptize uključujući one liječene embolizacijom bronhalnih arterija. Riocigvat je potrebno izbjegavati u bolesnika s ozbiljnom hemoptizom u anamnezi ili onih u kojih je prethodno napravljena embolizacija bronhalnih arterija. U slučaju krvarenja u dišnom sustavu, liječnik koji propisuje lijek mora redovito procjenjivati omjer koristi i rizika od nastavka liječenja.

Ozbiljno krvarenje nastupilo je u 2,4% (12/490) bolesnika koji su uzimali riocigvat u usporedbi s 0/214 bolesnika koji su primali placebo. Ozbiljna hemoptiza nastupila je u 1% (5/490) bolesnika koji su uzimali riocigvat u usporedbi s 0/214 bolesnika koji su primali placebo, uključujući jedan događaj sa smrtnim ishodom. Ozbiljni hemoragijski događaji također su uključivali 2 bolesnice s vaginalnom hemoragijom, 2 bolesnika s krvarenjem na mjestu katetera i po jednog s subduralnim hematomom, hematomezom i intraabdominalnim krvarenjem.

Hipotenzija

Riocigvat ima vazodilatacijska svojstva koja mogu dovesti do sniženja krvnog tlaka. Prije propisivanja riocigvata, liječnici moraju pažljivo razmotriti mogu li vazodilatacijski učinci štetno utjecati na bolesnike s određenim osnovnim bolestima (npr. bolesnike na antihipertenzivnoj terapiji ili s hipotenzijom u mirovanju, hipovolemijom, teškom opstrukcijom izgonskog dijela lijeve klijetke ili poremećajem funkcije autonomnog živčanog sustava).

Riocigvat se ne smije primjenjivati u bolesnika sa sistoličkim krvnim tlakom nižim od 95 mmHg (vidjeti dio 4.3). Bolesnici stariji od 65 godina imaju povećan rizik od hipotenzije. Stoga je potreban oprez kad se riocigvat primjenjuje u ovih bolesnika.

Oštećenje funkcije bubrega

Podaci za odrasle bolesnike s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina < 30 ml/min) su ograničeni, a podataka za bolesnike na dijalizi nema, pa se stoga riocigvat ne preporučuje u tih bolesnika. Bolesnici s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega bili su uključeni u glavna ispitivanja. U tih je bolesnika povećana izloženost riocigvatu (vidjeti dio 5.2). Postoji veći rizik od hipotenzije u ovih bolesnika pa je titraciji doze u pojedinog bolesnika potrebno pristupiti osobito pažljivo.

Oštećenje funkcije jetre

Nema iskustva u odraslih bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh C); riocigvat je kontraindiciran u ovih bolesnika (vidjeti dio 4.3). Farmakokinetički podaci pokazuju da je u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh B) opažena povećana izloženost riocigvatu (vidjeti dio 5.2). Potreban je poseban oprez tijekom titracije doze u pojedinog bolesnika.

Nema kliničkog iskustva s riocigvatom u bolesnika s povišenim vrijednostima jetrenih aminotransferaza (> 3 x gornje granice normale (GGN)) ili povećanim direktnim bilirubinom (> 2 x GGN) prije početka liječenja; riocigvat se ne preporučuje u ovih bolesnika.

Trudnoća/kontracepcija

Riocigvat je kontraindiciran tijekom trudnoće (vidjeti dio 4.3). Stoga bolesnice reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju. Preporučuju se testovi na trudnoću svaki mjesec.

Pušači

U usporedbi s nepušačima, pušači imaju smanjene koncentracije riocigvata u plazmi. U bolesnika koji puše ili počnu pušiti tijekom liječenja može biti potrebna prilagodba doze tijekom liječenja riocigvatom (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Adempas sadrži laktozu

Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Adempas sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih. Stoga apsolutni opseg interakcija u pedijatrijskoj populaciji nije poznat. Za pedijatrijsku populaciju treba uzeti u obzir podatke o interakcijama u odraslih i upozorenja u dijelu 4.4.

Farmakodinamičke interakcije

Nitrati

U jednom kliničkom ispitivanju najviša doza riocigvata (tablete od 2,5 mg 3 puta na dan) pojačala je učinak na sniženje krvnog tlaka sublingvalnog nitroglicerina (0,4 mg) uzetog 4 i 8 sati kasnije. Stoga je istodobna primjena riocigvata s nitratima ili donorima dušičnog oksida (kao što je amilnitrit) u bilo kojem obliku, uključujući rekreacijske droge, tzv. „poppers“, kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).

Inhibitori PDE-5

Pretklinička ispitivanja na životinjskim modelima pokazala su aditivni učinak riocigvata u kombinaciji sa sildenafilom ili vardenafilom na sniženje sistemskog krvnog tlaka. Kod viših su doza u nekim slučajevima bili opaženi i više nego aditivni učinci na sistemski krvni tlak.

U jednom eksplorativnom ispitivanju interakcija u 7 bolesnika s PAH-om na stabilnom liječenju sildenafilom (20 mg 3 puta na dan) pokazalo se da jednostruke doze riocigvata (0,5 mg i 1 mg uzastopno) imaju aditivne hemodinamske učinke. Doze iznad 1 mg riocigvata nisu bile ispitane u ovom ispitivanju.

Provedeno je 12-tjedno kombinirano ispitivanje u 18 bolesnika s PAH-om na stabilnom liječenju sildenafilom (20 mg 3 puta na dan) i riocigvatom (1,0 mg do 2,5 mg 3 puta na dan) u usporedbi sa samo sildenafilom. U dugoročnom nastavku ovog ispitivanja (nekontroliranom) istodobna primjena sildenafila i riocigvata dovela je do visoke stope prekida liječenja, pretežno zbog hipotenzije. Nije bilo dokaza da ova kombinacija ima povoljan klinički učinak u ispitivanoj populaciji.

Istodobna primjena riocigvata s inhibitorima PDE-5 (kao što su sildenafil, tadalafil i vardenafil) je kontraindicirana (vidjeti dijelove 4.2 i 4.3).

RESPITE je bilo nekontrolirano ispitivanje u trajanju od 24 tjedna, kojim se ispitivao prelazak s inhibitora PDE-5 na riocigvat, u 61 odraslog bolesnika s PAH-om na stabilnoj terapiji inhibitorima PDE-5. Svi bolesnici bili su WHO funkcionalna klasa III i njih 82% primilo je osnovnu terapiju antagonistom endotelinskih receptora (ERA). Za prelazak s inhibitora PDE-5 na riocigvat, medijan vremena bez liječenja za sildenafil bio je 1 dan, a za tadalafil 3 dana. Sveukupno, sigurnosni profil opažen u ispitivanju bio je usporediv s onim iz pivotalnih ispitivanja, bez ozbiljnih nuspojava zabilježenih tijekom prijelaznog razdoblja.

Šest bolesnika (10%) imalo je najmanje jedan događaj kliničkog pogoršanja, uključujući 2 smrtna slučaja nevezana uz ispitivani lijek. Promjene u odnosu na početne vrijednosti navode na korisno djelovanje u određenih bolesnika, npr. poboljšanje u 6MWD (+31m), vrijednostima N-terminalnog fragmenta prohormona moždanog natriuretskog peptida (od engl. *N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide*, NT-proBNP) (-347 pg/ml), postotnoj distribuciji WHO funkcionalne klase I/II/III/IV (2 % / 52 % / 46 % / 0 %) i srčanog indeksa (+ 0,3 l/min/m²).

Stimulatori topljive gvanilat-ciklaze

Istodobna primjena riocigvata s drugim stimulatorima topljive gvanilat-ciklaze je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).

Varfarin/fenprokumon

Istodobno liječenje riocigvatom i varfarinom nije promijenilo protrombinsko vrijeme inducirano antikoagulantom. Ne očekuje se ni da će istodobna primjena riocigvata s drugim derivatima kumarina (npr. fenprokumonom) promijeniti protrombinsko vrijeme.

Nedostatak farmakokinetičkih interakcija između riocigvata i supstrata CYP2C9 varfarina dokazan je *in vivo*.

Acetilsalicilatna kiselina

Riocigvat nije pojačao učinak acetilsalicilatne kiseline na vrijeme krvarenja niti utjecao na agregaciju trombocita u ljudi.

Učinci drugih lijekova na riocigvat

Riocigvat se uglavnom uklanja putem oksidativnog metabolizma posredovanog citokromom P450 (CYP1A1, CYP3A4, CYP3A5, CYP2J2), izravnim izlučivanjem riocigvata u neizmijenjenom obliku putem žuči/stolice i izlučivanjem riocigvata u neizmijenjenom obliku preko bubrega putem glomerularne filtracije.

Istodobna primjena s jakim inhibitorima više puteva CYP-a i P-gp/BCRP-a

Istodobna primjena riocigvata s jakim inhibitorima više puteva CYP-a i P-gp/BCRP-a, kao što su azolni antimikotici (npr. ketokonazol, posakonazol, itraconazol) ili inhibitorima HIV proteaze (npr. ritonavir) rezultira izraženim povećanjem izloženosti riocigvatu: istodobna primjena HAART (engl. *highly active antiretroviral therapy*, HAART) kombinacija dovela je do povećanja srednje vrijednosti AUC-a riocigvata do oko 160% te približno 30%-tnog povećanja srednje vrijednosti C_{max}. Sigurnosni

profil opažen u bolesnika s HIV infekcijom koji su uzeli jednokratnu dozu od 0,5 mg riocigvata skupa s različitim kombinacijama anti-HIV lijekova korištenih u HAART-u, općenito je bio usporediv s drugim populacijama bolesnika. Istodobna primjena 400 mg ketokonazola jedanput na dan dovela je do 150%-tnog povećanja (raspon do 370%) srednje vrijednosti AUC-a riocigvata i 46%-tnog povećanja srednje vrijednosti C_{max} . Terminalno poluvrijeme povećano je sa 7,3 na 9,2 sata, a ukupni klirens se smanjio s 6,1 na 2,4 l/h.

Procijenite omjer koristi i rizika za svakog bolesnika zasebno prije propisivanja riocigvata u bolesnika na stabilnim dozama jakih inhibitora više puteva CYP-a i P-gp/BCRP-a.

Kako bi se smanjio rizik od hipotenzije kad se započinje terapija riocigvatom u bolesnika na stabilnim dozama jakih inhibitora više puteva CYP-a (osobito CYP1A1 i CYP3A4) i P-gp-a/BCRP-a, razmotrite primjenu smanjene početne doze. Preporučuje se praćenje tih bolesnika na znakove i simptome hipotenzije (vidjeti dio 4.2).

U bolesnika na stabilnim dozama riocigvata, ne preporučuje se uvođenje jakih inhibitora više puteva CYP-a i P-gp/BCRP-a, jer se ne može dati preporuka o doziranju zbog ograničenih podataka. Potrebno je razmotriti druge terapijske opcije.

Istodobna primjena s inhibitorima CYP1A1, UGT1A1 and UGT1A9

Od rekombinantnih izooblika CYP-a ispitivanih *in vitro*, CYP1A1 najučinkovitije je katalizirao stvaranje glavnog metabolita riocigvata. Ustanovljeno je da je razred inhibitora tirozin kinaze potentan inhibitor CYP1A1, među kojima su erlotinib i gefitinib pokazali najveću inhibicijsku potentnost *in vitro*. Stoga bi interakcije između lijekova putem inhibicije CYP1A1 mogle dovesti do povećane izloženosti riocigvatu, osobito u pušača (vidjeti dio 5.2). Jaki inhibitori CYP1A1 moraju se primjenjivati s oprezom.

Inhibitori UDP-glikoziltransferaza (UGT) 1A1 i 1A9 mogu potencijalno povećati izloženost metabolitu riocigvata M1, koji je farmakološki aktivan (farmakološka aktivnost: 1/10 do 1/3 aktivnosti riocigvata). Kod istodobne primjene ovih tvari slijedite preporuke o titraciji doze (vidjeti dio 4.2).

Istodobna primjena s drugim inhibitorima CYP-a i P-gp-a/BCRP-a

Lijekovi koji jako inhibiraju P-gp/BCRP, poput imunosupresiva ciklosporina A, moraju se primjenjivati s oprezom (vidjeti dio 5.2).

Istodobna primjena s lijekovima koji povisuju pH u želucu

Riocigvat pokazuje smanjenu topljivost u neutralnom pH naspram kiselog medija. Istodobno liječenje lijekovima koji povećavaju pH u gornjem dijelu gastrointestinalnog sustava mogu dovesti do smanjene bioraspoloživosti riocigvata nakon peroralne primjene. Istodobna primjena antacida aluminijevog hidroksida / magnezijevog hidroksida smanjila je srednju vrijednost AUC riocigvata za 34%, a srednju vrijednost C_{max} za 56% (vidjeti dio 4.2). Primijenite antacide u razmaku od najmanje 2 sata prije ili 1 sata nakon riocigvata.

Istodobna primjena s induktorima CYP3A4

Bosentan, zabilježen kao umjereni induktor CYP3A4, doveo je do sniženja koncentracije riocigvata u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže u bolesnika s PAH-om za 27% (vidjeti dijelove 4.1 i 5.1). Kod istodobne primjene s bosentanom slijedite preporuke o titraciji doze (vidjeti dio 4.2).

Istodobna primjena riocigvata s jakim induktorima CYP3A4 (npr. fenitoinom, karbamazepinom, fenobarbitonom ili gospinom travom) također može dovesti do sniženja koncentracije riocigvata u plazmi. Kod istodobne primjene s jakim induktorima CYP3A4 slijedite preporuke o titraciji doze (vidjeti dio 4.2).

Pušenje

U pušača je izloženost riocigvatu smanjena za 50-60% (vidjeti dio 5.2). Stoga se bolesnicima savjetuje da prestanu pušiti (vidjeti dio 4.2).

Učinci riocigvata na druge lijekove

Riocigvat i njegov glavni metabolit jaki su inhibitori CYP1A1 *in vitro* i stoga se ne mogu isključiti klinički važne interakcije između istodobno primijenjenih lijekova koji se u značajnoj mjeri uklanjaju biotransformacijom posredovanom CYP1A1, kao što su erlotinib ili granizetron.

Riocigvat i njegov glavni metabolit nisu inhibitori niti induktori glavnih izooblika CYP-a (uključujući CYP3A4) ili transportere (npr. P-gp/BCRP) *in vitro* pri terapijskim koncentracijama u plazmi.

Bolesnice ne smiju zatrudnjeti za vrijeme liječenja riocigvatom (vidjeti dio 4.3). Riocigvat (2,5 mg 3 puta dnevno) nije imao klinički značajan učinak na plazmatsku razinu kombiniranih oralnih kontraceptiva koji sadrže levonorgestrel i etinilestradiol kada se istodobno primijenio zdravim dobrovoljkama. S obzirom na ovo ispitivanje i na to da riocigvat nije induktor ikojeg značajnog metaboličkog enzima, također se ne očekuju farmakokinetičke interakcije s drugim hormonskim kontraceptivima.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene u reproduktivnoj dobi / kontracepcija

Žene i adolescentice u reproduktivnoj dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja riocigvatom.

Trudnoća

Nema podataka o primjeni riocigvata u trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost i prienos preko posteljice (vidjeti dio 5.3). Stoga je riocigvat kontraindiciran tijekom trudnoće (vidjeti dio 4.3). Preporučuju se testovi na trudnoću svaki mjesec.

Dojenje

Nema dostupnih podataka o primjeni riocigvata u dojilja. Podaci pokazuju da se riocigvat izlučuje u majčino mlijeko kod životinja. Zbog mogućih ozbiljnih nuspojava u dojenčadi, riocigvat se ne smije primjenjivati tijekom dojenja. Ne može se isključiti rizik za dojenče. Dojenje se mora prekinuti za vrijeme liječenja ovim lijekom.

Plodnost

Nisu provedena posebna ispitivanja riocigvata u ljudi da bi se procijenili učinci na plodnost. U ispitivanju reproduktivne toksičnosti na štakorima opažena je smanjena težina testisa, ali nije bilo učinaka na plodnost (vidjeti dio 5.3). Važnost ovog nalaza za ljude nije poznata.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Riocigvat umjereno utječe na sposobnost upravljanja biciklom i vozilima te na sposobnost rada sa strojevima. Zabilježena je omaglica koja može utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima (vidjeti dio 4.8). Bolesnici moraju biti svjesni kako reagiraju na ovaj lijek prije upravljanja biciklom i vozilima ili rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Sigurnost riocigvata u odraslih procijenjena je u ispitivanjima faze III u 650 bolesnika s KTEPH-om i PAH-om koji su primili najmanje jednu dozu riocigvata (vidjeti dio 5.1). Tijekom duljeg praćenja u

nekontroliranim dugotrajnim nastavcima ispitivanja, sigurnosni profil bio je sličan profilu opaženom u placebom kontroliranim ispitivanjima faze III.

Većina nuspojava uzrokovana je opuštanjem stanica glatkih mišića u krvnim žilama ili gastrointestinalnom traktu.

Najčešće zabilježene nuspojave, koje nastaju u $\geq 10\%$ bolesnika liječenih riocigvatom (u dozi do 2,5 mg 3 puta na dan), bile su glavobolja, omaglica, dispepsija, periferni edemi, mučnina, proljev i povraćanje.

U bolesnika s KTEPH-om ili PAH-om liječenih riocigvatom opaženi su ozbiljna hemoptiza i krvarenje u pluća, uključujući slučajeve sa smrtnim ishodom (vidjeti dio 4.4).

Čini se da riocigvat ima sličan sigurnosni profil u bolesnika s KTEPH-om i PAH-om pa su stoga nuspojave utvrđene u placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima u trajanju od 12 i 16 tjedana prikazane objedinjenom učestalošću u niže navedenoj tablici (vidjeti tablicu 1).

Tablični popis nuspojava

Nuspojave zabilježene uz riocigvat navedene su u sljedećoj tablici prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava i učestalosti. Učestalost se definira na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 1: Nuspojave zabilježene uz riocigvat u odraslih bolesnika u ispitivanjima faze III (objedinjeni podaci iz ispitivanja CHEST 1 i PATENT 1)

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često	Manje često
Infekcije i infestacije		Gastroenteritis	
Poremećaji krvi i limfnog sustava		Anemija (uklj. odgovarajuće laboratorijske parametre)	
Poremećaji živčanog sustava	Omaglica, Glavobolja		
Srčani poremećaji		Palpitacije	
Krvožilni poremećaji		Hipotenzija	
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja		Hemoptiza, Epistaksa, Kongestija nosa	Plućno krvarenje*
Poremećaji probavnog sustava	Dispepsija, Proljev, Mučnina, Povraćanje	Gastritis, Gastroezofagealna refluksna bolest, Disfagija, Gastrointestinalni i abdominalni bolovi, Konstipacija, Abdominalna distenzija	
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Periferni edem		

* u dugotrajnim nekontroliranim nastavcima ispitivanja zabilježeno je plućno krvarenje sa smrtnim ishodom

Pedijatrijski bolesnici

Sigurnost riocigvata ispitana je u 24 pedijatrijska bolesnika u dobi od 6 do < 18 godina u otvorenom, nekontroliranom ispitivanju (PATENT-CHILD) u trajanju od 24 tjedna koje se sastojalo od faze individualne titracije doze počevši od 1 mg (prilagođeno prema tjelesnoj težini) tijekom 8 tjedana i faze održavanja u trajanju do 16 tjedana (vidjeti dio 4.2), nakon čega je slijedila neobavezna faza dugoročnog produžetka ispitivanja. Najčešće nuspojave, uključujući one u fazi dugoročnog produžetka ispitivanja, bile su hipotenzija i glavobolja koje su se pojavile u 4/24 odnosno 2/24 bolesnika.

Sveukupno, podaci o sigurnosti primjene odgovaraju sigurnosnom profilu opaženom u odraslih.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

U odraslih je zabilježeno nehotično predoziranje ukupnim dnevnim dozama od 9 do 25 mg riocigvata između 2 i 32 dana. Nuspojave su bile slične onima koje se opažaju pri nižim dozama (vidjeti dio 4.8).

U slučaju predoziranja potrebno je primijeniti standardne potporne mjere prema potrebi.

U slučaju naglašene hipotenzije, može biti potrebna aktivna kardiovaskularna potpora.

Budući da se riocigvat u visokom postotku veže za proteine plazme, ne očekuje se da se može ukloniti dijalizom.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antihipertenzivi (antihipertenzivi za plućnu arterijsku hipertenziju), ATK oznaka: C02KX05

Mehanizam djelovanja

Riocigvat je stimulator topljive gvanilat-ciklaze (sGC), enzima u kardiopulmonalnom sustavu i receptora za dušikov oksid (NO). Kad se NO veže za sGC, taj enzim katalizira sintezu signalne molekule cikličkog gvanozin monofosfata (cGMP). Unutarstanični cGMP igra važnu ulogu u procesu regulacije koji utječe na tonus krvnih žila, proliferaciju, fibrozu i upalu.

Plućna hipertenzija povezana je s poremećajem funkcije endotela, oštećenom sintezom NO i nedostatnom stimulacijom puta NO-sGC-cGMP.

Riocigvat ima dvojni način djelovanja. Senzibilizira sGC na endogeni NO tako što stabilizira vezu NO-sGC. Riocigvat također izravno stimulira sGC neovisno o NO.

Riocigvat obnavlja put NO-sGC-cGMP i dovodi do povećanog stvaranja cGMP.

Farmakodinamički učinci

Riocigvat obnavlja put NO-sGC-cGMP, što rezultira značajnim poboljšanjem plućne vaskularne hemodinamike i poboljšanjem tolerancije fizičke aktivnosti.

Postoji izravan odnos između koncentracije riocigvata u plazmi i hemodinamskih parametara kao što su sistemski i plućni vaskularni otpor, sistolički krvni tlak i srčani minutni volumen.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost u odraslih bolesnika s KTEPH-om

Randomizirano, dvostruko slijepo, multinacionalno, placebo kontrolirano ispitivanje faze III (CHEST-1) bilo je provedeno u 261 odraslih bolesnika s inoperabilnom kroničnom tromboembolijskom plućnom hipertenzijom (KTEPH) (72%) ili perzistentnim ili recidivirajućim KTEPH-om nakon plućne endarterektomije (PEA; 28%). Tijekom prvih 8 tjedana riocigvat je bio titriran svaka 2 tjedna na temelju bolesnikovog sistoličkog krvnog tlaka i znakova ili simptoma hipotenzije do optimalne individualne doze (raspon od 0,5 mg do 2,5 mg 3 puta na dan) koja se onda održavala tijekom daljnjih 8 tjedana. Primarna mjera ishoda ispitivanja bila je promjena prevaljenog puta tijekom 6-minutnog hoda (6MWD) kod posljednjeg posjeta (16. tjedan) u odnosu na početnu vrijednost, prilagođena za placebo.

Na posljednjem posjetu, 6MWD u bolesnika liječenih riocigvatom povećao se za 46 m (95% interval pouzdanosti (CI): 25 m do 67 m; $p < 0,0001$) u usporedbi s placebo. Rezultati u glavnim podskupinama koje su bile procijenjene bili su sukladni tome (ITT analiza, vidjeti tablicu 2).

Tablica 2: Učinci riocigvata na 6MWD u ispitivanju CHEST-1 na posljednjem posjetu

Cijela populacija bolesnika	Riocigvat (n=173)	Placebo (n=88)
Početna vrijednost (m) [SD]	342 [82]	356 [75]
Srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti (m) [SD]	39 [79]	-6 [84]
Razlika prilagođena za placebo (m) 95% CI, [p-vrijednost]	46 25 do 67 [$< 0,0001$]	
Populacija bolesnika funkcionalnog razreda III	Riocigvat (n=107)	Placebo (n=60)
Početna vrijednost (m) [SD]	326 [81]	345 [73]
Srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti (m) [SD]	38 [75]	-17 [95]
Razlika prilagođena za placebo (m) 95% CI	56 29 do 83	
Populacija bolesnika funkcionalnog razreda II	Riocigvat (n=55)	Placebo (n=25)
Početna vrijednost (m) [SD]	387 [59]	386 [64]
Srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti (m) [SD]	45 [82]	20 [51]
Razlika prilagođena za placebo (m) 95% CI	25 -10 do 61	
Populacija inoperabilnih bolesnika	Riocigvat (n=121)	Placebo (n=68)
Početna vrijednost (m) [SD]	335 [83]	351 [75]
Srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti (m) [SD]	44 [84]	-8 [88]
Razlika prilagođena za placebo (m) 95% CI	54 29 do 79	
Populacija bolesnika s KTEPH-om nakon-PEA	Riocigvat (n=52)	Placebo (n=20)
Početna vrijednost (m) [SD]	360 [78]	374 [72]
Srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti (m) [SD]	27 [68]	1,8 [73]
Razlika prilagođena za placebo (m) 95% CI	27 -10 do 63	

Poboljšanje kapaciteta podnošenja fizičkog napora bilo je praćeno višestrukim klinički važnim sekundarnim mjerama ishoda. Ovi su nalazi bili sukladni poboljšanjima u dodatnim hemodinamskim parametrima.

Tablica 3: Učinci riocigvata u ispitivanju CHEST-1 na PVR, NT-proBNP i funkcionalni razred prema SZO-u na posljednjem posjetu

PVR	Riocigvat (n=151)	Placebo (n=82)
Početna vrijednost ($\text{dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$) [SD]	790,7 [431,6]	779,3 [400,9]
Srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti ($\text{dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$) [SD]	-225,7 [247,5]	23,1 [273,5]
Placebom prilagođena razlika ($\text{dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$) 95% CI, [p-vrijednost]	-246,4 -303,3 do -189,5 [$< 0,0001$]	
NT-proBNP	Riocigvat (n=150)	Placebo (n=73)
Početna vrijednost (ng/l) [SD]	1508,3 [2337,8]	1705,8 [2567,2]
Srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti (ng/l) [SD]	-290,7 [1716,9]	76,4 [1446,6]
Placebom prilagođena razlika (ng/l) 95% CI, [p-vrijednost]	-444,0 -843,0 do -45,0 [$< 0,0001$]	
Promjena funkcionalnog razreda prema SZO-u	Riocigvat (n=173)	Placebo (n=87)
Poboljšano	57 (32,9%)	13 (14,9%)
Stabilno	107 (61,8%)	68 (78,2%)
Pogoršano	9 (5,2%)	6 (6,9%)
p-vrijednost	0,0026	

PVR=plućna vaskularna rezistencija (od engl. *pulmonary vascular resistance*)

Učestalost nuspojava koje su dovele do prekida liječenja bila je slična u obje terapijske skupine (riocigvat individualna titracija doze (IDT) 1,0-2,5 mg, 2,9%; placebo, 2,3%).

Dugotrajno liječenje KTEPH-a

Otvoreni produžetak ispitivanja (CHEST-2) uključio je 237 odraslih bolesnika koji su završili ispitivanje CHEST-1. Na kraju ispitivanja, srednje (SD) ukupno trajanje liječenja bilo je 1285 (709) dana uz medijan trajanja od 1174 dana (raspon od 15 do 3512 dana). Ukupno, 221 bolesnik (93,2%) bio je liječen približno 1 godinu (najmanje 48 tjedana), 205 bolesnika (86,5%) približno 2 godine (najmanje 96 tjedana) te 142 bolesnika (59,9%) približno 3 godine (najmanje 144 tjedana). Izloženost liječenju bila je sveukupno 834 osoba-godine.

Sigurnosni profil u ispitivanju CHEST-2 bio je sličan onome opaženom u pivotalnim ispitivanjima. Nakon liječenja riocigvatom, srednja vrijednost 6MWD-a poboljšala se u sveukupnoj populaciji za 53 m nakon 12 mjeseci (n=208), 48 m nakon 24 mjeseca (n=182) te 49 m nakon 36 mjeseci (n=117) u odnosu na početne vrijednosti. Poboljšanja u 6MWD-u zadržala su se do kraja ispitivanja. Tablica 4 pokazuje udio bolesnika* s promjenama funkcionalnog razreda prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji tijekom liječenja riocigvatom u odnosu na početne vrijednosti.

Tablica 4: CHEST-2: Promjene u funkcionalnom razredu prema SZO-u

	Promjene u funkcionalnom razredu prema SZO-a (n (%) bolesnika)		
Trajanje liječenja u CHEST-2	Poboljšanje	Stabilno	Pogoršanje
1 godina (n=217)	100 (46%)	109 (50%)	6 (3%)
2 godine (n=193)	76 (39%)	111 (58%)	5 (3%)
3 godine (n=128)	48 (38%)	65 (51%)	14 (11%)
*Bolesnici koji su sudjelovali u ispitivanju do odobrenja i stavljanja lijeka na tržište u njihovim zemljama.			

Vjerojatnost preživljenja bila je 97% nakon 1 godine, 93% nakon 2 godine i 89% nakon 3 godine liječenja riocigvatom.

Djelotvornost u odraslih bolesnika s PAH-om

Randomizirano, dvostruko slijepo, multinacionalno, placebo kontrolirano ispitivanje faze III (PATENT-1) bilo je provedeno u 443 odraslih bolesnika s PAH-om (titracija pojedinačne doze riocigvata do 2,5 mg 3 puta na dan: n=254, placebo: n=126, riocigvat titriran do “ograničene” doze do 1,5 mg (krak koji je primao eksplorativnu dozu, bez provedenog statističkog testiranja; n=63). Bolesnici nisu prethodno primali nikakvo liječenje (50%) ili su prethodno bili liječeni ERA-om (43%) ili analogom prostaciklina (inhalacijski (iloprost), peroralno (beraprost) ili supkutano (treprostiril); 7%) i bio im je dijagnosticiran idiopatski ili nasljedni PAH (63,4%), PAH povezan s bolešću vezivnog tkiva (25,1%) i kongenitalna srčana bolest (7,9%).

Tijekom prvih 8 tjedana riocigvat je bio titriran svaka 2 tjedna prema bolesnikovom sistoličkom krvnom tlaku i znakovima ili simptomima hipotenzije do optimalne pojedinačne doze (raspon od 0,5 mg do 2,5 mg 3 puta na dan), koja se onda održavala tijekom sljedeća 4 tjedna. Primarna mjera ishoda ispitivanja bila je placebo prilagođena promjena od početne vrijednosti u 6MWD na posljednjem posjetu (12. tjedan).

Na posljednjem posjetu, povećanje 6MWD-a uz individualnu titraciju doze riocigvata (IDT) bilo je 36 m (95% CI: 20 m do 52 m; $p < 0,0001$) u usporedbi s placebo. U bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni (n=189) poboljšanje je iznosilo 38 m, a kod prethodno liječenih bolesnika (n=191) iznosilo je 36 m (ITT analiza, vidjeti tablicu 5). Daljnja eksplorativna analiza podskupina otkrila je učinak liječenja od 26 m, (95% CI: 5 m do 46 m) u bolesnika prethodno liječenih ERA-ovima (n=167) i učinak liječenja od 101 m (95% CI: 27 m do 176 m) u bolesnika prethodno liječenih analogima prostaciklina (n=27).

Tablica 5: Učinci riocigvata na 6MWD u ispitivanju PATENT-1 na posljednjem posjetu

Cijela populacija bolesnika	Riocigvat IDT (n=254)	Placebo (n=126)	Riocigvat CT (n=63)
Početna vrijednost (m) [SD]	361 [68]	368 [75]	363 [67]
Srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti (m) [SD]	30 [66]	-6 [86]	31 [79]
Placebu prilagođena razlika (m) 95% CI, [p-vrijednost]	36 20 do 52 [$< 0,0001$]		
Bolesnici funkcionalnog razreda III	Riocigvat IDT (n=140)	Placebo (n=58)	Riocigvat CT (n=39)
Početna vrijednost (m) [SD]	338 [70]	347 [78]	351 [68]
Srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti (m) [SD]	31 [64]	-27 [98]	29 [94]
Placebom prilagođena razlika (m) 95% CI	58 35 do 81		
Bolesnici funkcionalnog razreda II	Riocigvat IDT (n=108)	Placebo (n=25)	Riocigvat CT (n=39)
Početna vrijednost (m) [SD]	392 [51]	393 [61]	378 [64]
Srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti (m) [SD]	29 [69]	19 [63]	43 [50]
Placebom prilagođena razlika (m) 95% CI	10 -11 do 31		
Populacija bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni	Riocigvat IDT (n=123)	Placebo (n=66)	Riocigvat CT (n=32)
Početna vrijednost (m) [SD]	370 [66]	360 [80]	347 [72]
Srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti (m) [SD]	32 [74]	-6 [88]	49 [47]
Placebom prilagođena razlika (m) 95% CI	38 14 do 62		
Populacija prethodno liječenih bolesnika	Riocigvat IDT (n=131)	Placebo (n=60)	Riocigvat CT (n=31)
Početna vrijednost (m) [SD]	353 [69]	376 [68]	380 [57]
Srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti (m) [SD]	27 [58]	-5 [83]	12 [100]
Placebom prilagođena razlika(m) 95% CI	36 15 do 56		

Poboljšanje kapaciteta podnošenja fizičkog napora bilo je popraćeno dosljednim poboljšanjem većeg broja klinički važnih sekundarnih mjera ishoda. Ovi su nalazi bili sukladni poboljšanjima dodatnih hemodinamskih parametara (vidjeti tablicu 6).

Tablica 6: Učinci riocigvata u ispitivanju PATENT-1 na PVR i NT-proBNP na posljednjem posjetu

PVR	Riocigvat IDT (n=232)	Placebo (n=107)	Riocigvat CT (n=58)
Početna vrijednost ($\text{dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$) [SD]	791 [452,6]	834,1 [476,7]	847,8 [548,2]
Srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti PVR ($\text{dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$) [SD]	-223 [260,1]	-8,9 [316,6]	-167,8 [320,2]
Placebom prilagođena razlika ($\text{dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$) 95% CI, [p-vrijednost]	-225,7 -281,4 do -170,1 [$< 0,0001$]		
NT-proBNP	Riocigvat IDT (n=228)	Placebo (n=106)	Riocigvat CT (n=54)
Početna vrijednost (ng/l) [SD]	1026,7 [1799,2]	1228,1 [1774,9]	1189,7 [1404,7]
Srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti (ng/l) [SD]	-197,9 [1721,3]	232,4 [1011,1]	-471,5 [913,0]
Placebom prilagođena razlika (ng/l) 95% CI, [p-vrijednost]	-431,8 -781,5 do -82,1 [$< 0,0001$]		
Promjena u funkcionalnom razredu prema SZO-u	Riocigvat IDT (n=254)	Placebo (n=125)	Riocigvat CT (n=63)
Poboljšano	53 (20,9%)	18 (14,4%)	15 (23,8%)
Stabilno	192 (75,6%)	89 (71,2%)	43 (68,3%)
Pogoršano	9 (3,6%)	18 (14,4%)	5 (7,9%)
p-vrijednost	0,0033		

U bolesnika liječenih riocigvatom kliničko pogoršanje nastupilo je značajno kasnije naspram bolesnika koji su primali placebo ($p=0,0046$; stratificirani log-rang test) (vidjeti tablicu 7).

Tablica 7: Učinci riocigvata u ispitivanju PATENT-1 na događaje koji pokazuju kliničko pogoršanje

Događaji koji pokazuju kliničko pogoršanje	Riocigvat IDT (n=254)	Placebo (n=126)	Riocigvat CT (n=63)
Bolesnici s bilo kakvim kliničkim pogoršanjem	3 (1,2%)	8 (6,3%)	2 (3,2%) [‡]
smrt	2 (0,8%)	3 (2,4%)	1 (1,6%)
hospitalizacije zbog PH	1 (0,4%)	4 (3,2%)	0
smanjenje 6MWD zbog PH	1 (0,4%)	2 (1,6%)	1 (1,6%)
uporno pogoršavanje funkcionalnog razreda zbog PH	0	1 (0,8%)	0
početak novog liječenja PH	1 (0,4%)	5 (4,0%)	1 (1,6%)

Bolesnici liječeni riocigvatom pokazali su značajno poboljšanje dispneje prema rezultatu na Borg CR 10 (srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti (SD): riocigvat -0,4 (2), placebo 0,1 (2); $p=0,0022$).

Učestalost nuspojava koje su dovele do prekida liječenja bila je manja u obje terapijske skupine koje su primale riocigvat nego u placebo skupini (riocigvat IDT 1,0-2,5 mg, 3,1%; riocigvat CT 1,6%; placebo, 7,1%).

Dugotrajno liječenje PAH-a

Otvoreni produžetak ispitivanja (PATENT-2) uključio je 396 odraslih bolesnika koji su dovršili ispitivanje PATENT-1.

U PATENT-2, srednje (SD) ukupno trajanje liječenja (ne uključujući izloženost u ispitivanju PATENT-1) bilo je 1375 (772) dana i medijan trajanja bio je 1331 dana (u rasponu od 1 do 3565

dana). Ukupno, izloženost liječenju bila je približno 1 godinu (najmanje 48 tjedana) za 90% bolesnika, 2 godine (najmanje 96 tjedana) za 85% bolesnika te 3 godine (najmanje 144 tjedana) za 70% bolesnika. Izloženost liječenju bila je ukupno 1491 osoba-godinu.

Sigurnosni profil u ispitivanju PATENT-2 bio je sličan onome opaženom u pivotalnim ispitivanjima. Nakon liječenja riocigvatom, srednja vrijednost 6MWD-a poboljšala se u sveukupnoj populaciji za 50 m nakon 12 mjeseci (n=347), 46 m nakon 24 mjeseca (n=311) te 46 m nakon 36 mjeseci (n=238) u odnosu na početne vrijednosti. Poboljšanje u 6MWD-u zadržalo se do kraja ispitivanja.

Tablica 8 pokazuje udio bolesnika* s promjenama funkcionalnog razreda prema SZO-u tijekom liječenja riocigvatom u odnosu na početne vrijednosti.

Tablica 8: PATENT-2: Promjene u funkcionalnom razredu SZO-a

Trajanje liječenja u PATENT-2	Promjene u funkcionalnom razredu SZO-a (n (%) bolesnika)		
	Poboljšanje	Stabilno	Pogoršanje
1 godina (n=358)	116 (32%)	222 (62%)	20 (6%)
2 godine (n=321)	106 (33%)	189 (59%)	26 (8%)
3 godine (n=257)	88 (34%)	147 (57%)	22 (9%)
*Bolesnici koji su sudjelovali u ispitivanju do odobrenja i stavljanja lijeka na tržište u njihovim zemljama.			

Vjerojatnost preživljenja bila je 97% nakon 1 godine, 93% nakon 2 godine i 88% nakon 3 godine liječenja riocigvatom.

Djelotvornost u pedijatrijskih bolesnika s PAH-om

PATENT-CHILD

Sigurnost i podnošljivost primjene riocigvata 3 puta na dan tijekom 24 tjedna procijenjena je u otvorenom, nekontroliranom ispitivanju u 24 pedijatrijska bolesnika s PAH-om u dobi od 6 do < 18 godina (medijan 9,5 godina). Uključeni su bili samo bolesnici koji su primali stabilne doze ERA (n=15; 62,5%) ili ERA + analog prostaciklina (PCA) (n=9; 37,5%), i oni su nastavili svoje liječenje PAH-a tijekom ispitivanja. Glavna eksplorativna mjera ishoda za djelotvornost u ovom ispitivanju bio je kapacitet podnošenja fizičkog napora (6MWD).

S obzirom na etiologiju, PAH je bio idiopatski (n=18; 75,0%), perzistentni kongenitalni PAH unatoč zatvaranju šanta (n=4; 16,7%), nasljedni (n=1; 4,2%) i plućna hipertenzija povezana s razvojnim abnormalnostima (n=1; 4,2%). Bile su uključene dvije različite dobne skupine (od ≥ 6 do < 12 godina [n=6] i od ≥ 12 do < 18 godina [n=18]).

Na početku ispitivanja većina je bolesnika imala funkcionalni status II prema SZO-u (n=18; 75%), jedan je bolesnik (4,2%) imao funkcionalni status I prema SZO-u, dok je pet bolesnika (20,8%) imalo funkcionalni status III prema SZO-u. Srednja vrijednost 6MWD-a na početku ispitivanja bila je 442,12 m.

Razdoblje liječenja od 24 tjedna dovršio je 21 bolesnik, dok su se 3 bolesnika povukla iz ispitivanja zbog nuspojava.

U bolesnika u kojih je procjena učinjena na početku ispitivanja i u 24. tjednu:

- srednja vrijednost promjene 6MWD-a od početne vrijednosti iznosila je +23,01 m (SD 68,8) (n=19)
- funkcionalni status prema SZO-u ostao je stabilan u usporedbi s onim početnim (n=21)
- medijan promjene NT-proBNP-a iznosio je -12,05 pg/ml (n=14)

Dva su bolesnika bila hospitalizirana zbog desnostranog zatajivanja srca.

Dugoročni podaci prikupljeni su u 21 bolesnika koji je dovršio prva 24 tjedna liječenja u ispitivanju PATENT-CHILD. Svi su bolesnici nastavili primati riocigvat u kombinaciji s ERA ili s ERA + PCA. Srednja vrijednost ukupnog trajanja izloženosti liječenju riocigvatom iznosila je $109,79 \pm 80,38$ tjedana (do 311,9 tjedana), pri čemu je 37,5% (n=9) bolesnika liječeno najmanje 104 tjedna, a 8,3% (n=2) najmanje 208 tjedana.

U liječenih su bolesnika tijekom faze dugotrajnog produžetka ispitivanja, poboljšanje ili stabilizacija 6MWD bili održani, uz opaženu srednju vrijednost promjene od +5,86 m u 6. mjesecu, -3,43 m u 12. mjesecu; +28,98 m u 18 mjesecu i -11,80 m u 24. mjesecu u odnosu na početak (prije početka liječenja [PATENT-CHILD]).

Većina bolesnika ostala je stabilna s obzirom na funkcionalni status II prema SZO-u od početka ispitivanja do 24. mjeseca. Kliničko pogoršanje je opaženo u ukupno 8 (33,3%) bolesnika, uključujući i glavnu fazu ispitivanja. Hospitalizacija zbog desnostranog zatajivanja srca zabilježena je u 5 (20,8%) bolesnika. U razdoblju promatranja nije bilo smrtnih slučajeva.

Bolesnici s plućnom hipertenzijom povezanom s idiopatskim intersticijskim pneumonijama (PH-IIP)

Randomizirano, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano ispitivanje faze II (RISE-IIP) u kojem su se ocjenjivale djelotvornost i sigurnost riocigvata u odraslih bolesnika sa simptomatskom plućnom hipertenzijom povezanom s idiopatskim intersticijskim pneumonijama (PH-IIP) prekinuto je ranije zbog povećanog rizika od smrtnosti i ozbiljnih nuspojava u bolesnika liječenih riocigvatom i izostanka djelotvornosti. Tijekom osnovne faze više bolesnika koji su dobivali riocigvat je umrlo (11% nasuprot 4%) i imalo ozbiljne nuspojave (37% nasuprot 23%). U dugoročnom produžetku ispitivanja, umrlo je više bolesnika koji su prešli iz skupine s placebom na riocigvat (21%) nego onih koji su nastavili primati riocigvat (3%).

Stoga je riocigvat kontraindiciran u bolesnika s plućnom hipertenzijom povezanom s idiopatskim intersticijskim pneumonijama (vidjeti dio 4.3.).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Odrasli

Riocigvat ima visoku apsolutnu bioraspoloživost (94%). Riocigvat se brzo apsorbira i postiže najveću koncentraciju (C_{max}) 1-1,5 sati nakon uzimanja tablete. Uzimanje riocigvata s hranom blago smanjuje njegov AUC, a C_{max} je bio smanjen za 35%.

Bioraspoloživost (AUC i C_{max}) za riocigvat primijenjen peroralno u obliku zdrobljene tablete pomiješane s vodom ili kašastom hranom usporediva je s bioraspoloživosti pri primjeni cijele tablete (vidjeti dio 4.2).

Pedijatrijska populacija

Djeca su uzimala tabletu ili oralnu suspenziju riocigvata s hranom ili bez hrane. Na modelu populacijske farmakokinetike pokazalo se da se riocigvat nakon peroralne primjene u obliku tablete ili oralne suspenzije u djece apsorbira brzo kao i u odraslih. Nije uočena razlika u brzini apsorpcije niti u opsegu apsorpcije između formulacije tablete i oralne suspenzije.

Distribucija

Odrasli

Vežanje za proteine plazme u odraslih je visoko i iznosi približno 95%, s time da su serumski albumin i alfa 1-kiseli glikoprotein glavne komponente za koje se veže. Volumen distribucije je umjeren i u stanju dinamičke ravnoteže iznosi približno 30 l.

Pedijatrijska populacija

Nema dostupnih podataka specifično za djecu o vezanju riocigvata za proteine plazme. Volumen u stanju dinamičke ravnoteže (engl. *volume at steady-state*, Vss) procijenjen na modelu populacijske farmakokinetike u djece (dobi od 6 do < 18 godina) nakon peroralne primjene riocigvata iznosi prosječno 26 l.

Biotransformacija

Odrasli

N-demetilacija, koju kataliziraju CYP1A1, CYP3A4, CYP3A5 i CYP2J2, glavni je put biotransformacije riocigvata kojim nastaje njegov glavni aktivni metabolit u cirkulaciji, M-1 (farmakološka aktivnost: 1/10 do 1/3 od riocigvata), koji se dalje metabolizira do farmakološki neaktivnog N-glukuronida.

CYP1A1 katalizira stvaranje glavnog metabolita riocigvata u jetri i plućima, a poznato je da ga induciraju policiklički aromatski ugljikovodici, koji su prisutni, na primjer, u duhanskom dimu.

Pedijatrijska populacija

Nema dostupnih podataka specifično za djecu i adolescente mlađe od 18 godina vezano za metabolizam .

Eliminacija

Odrasli

Ukupni riocigvat (ishodišni spoj i metaboliti) izlučuje se putem bubrega (33-45%) i žuči/stolicom (48-59%). Približno 4-19% primijenjene doze bilo je izlučeno kao nepromijenjeni riocigvat putem bubrega. Približno 9-44% primijenjene doze pronađeno je kao nepromijenjeni riocigvat u stolici. Na temelju *in vitro* podataka, riocigvat i njegov glavni metabolit supstrati su transportnih proteina P-gp (P-glikoproteina) i BCRP (proteina rezistencije karcinoma dojke). Uz sistemski klirens od približno 3-6 l/sat, riocigvat se može klasificirati kao lijek niskog klirensa. Poluvrijeme eliminacije je približno 7 sati u zdravih dobrovoljaca, a oko 12 sati u bolesnika.

Pedijatrijska populacija

Nema dostupnih podataka specifično za djecu i adolescente mlađe od 18 godina vezano uz ispitivanje masene bilance i metabolizma . Klirens (CL) procijenjen na modelu populacijske farmakokinetike u djece (raspon dobi od 6 do < 18 godina) nakon peroralne primjene riocigvata iznosi prosječno 2,48 l/h. Geometrijska srednja vrijednost poluvijeka ($t_{1/2}$) procijenjena na modelu populacijske farmakokinetike iznosila je 8,24 sata.

Linearnost

Farmakokinetika riocigvata je linearna od 0,5 do 2,5 mg. Interindividualna varijabilnost (CV) izloženosti riocigvatu (AUC) kod svih doza je približno 60%. Farmakokinetički profil u djece sličan je onome u odraslih.

Posebne populacije

Spol

Farmakokinetički podaci ne pokazuju važne razlike između spolova u izloženosti riocigvatu.

Starija populacija

Stariji bolesnici (u dobi od 65 godina ili stariji) imali su veće koncentracije u plazmi nego mlađi bolesnici, s time da su srednje vrijednosti AUC bile približno 40% veća u starijih, uglavnom zbog smanjenog (privednog) ukupnog i bubrežnog klirensa.

Međuetničke razlike

U odraslih, farmakokinetički podaci nisu pokazali važne međuetničke razlike.

Različite kategorije tjelesne težine

U odraslih, farmakokinetički podaci nisu pokazali važne razlike zbog tjelesne težine u izloženosti riocigvatu.

Oštećenje funkcije jetre

U odraslih bolesnika s cirozom (nepušača) i blagim oštećenjem funkcije jetre (klasificiranog kao Child-Pugh A) srednja vrijednost AUC riocigvata bila je povećana za 35% u usporedbi sa zdravim kontrolnim ispitanicima, što je unutar normalne intraindividualne varijabilnosti. U bolesnika s cirozom (nepušača) i umjerenim oštećenjem funkcije jetre (klasificiranog kao Child-Pugh B), srednja vrijednost AUC riocigvata bila je povećana za 51% u usporedbi sa zdravim kontrolnim ispitanicima. Nema podataka za bolesnike s teškim oštećenjem funkcije jetre (klasificiranog kao Child-Pugh C). Nema dostupnih kliničkih podataka u djece i adolescenata mlađih od 18 godina s oštećenjem funkcije jetre.

Bolesnici s ALT > 3 x GGN i bilirubinom > 2 x GGN nisu bili ispitani (vidjeti dio 4.4).

Oštećenje funkcije bubrega

Općenito su srednje vrijednosti izloženosti riocigvatu normalizirane prema dozi i tjelesnoj težini bile veće u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega u usporedbi s bolesnicima s normalnom funkcijom bubrega. Odgovarajuće vrijednosti glavnog metabolita bile su veće u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega nego u zdravih dobrovoljaca. U nepušača s blagim (klirens kreatinina 80-50 ml/min), umjerenim (klirens kreatinina < 50-30 ml/min) ili teškim (klirens kreatinina < 30 ml/min) oštećenjem funkcije bubrega, koncentracije riocigvata u plazmi (AUC) bile su povećane za 53%, 139% odnosno 54%.

Podaci za bolesnike s klirensom kreatinina < 30 ml/min su ograničeni, dok podataka za bolesnike na dijalizi nema.

Zbog visokog postotka vezanja riocigvata za proteine plazme, ne očekuje se da ga se može ukloniti dijalizom.

Nema dostupnih kliničkih podataka u djece i adolescenata mlađih od 18 godina s oštećenjem funkcije bubrega.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti jednokratne doze, fototoksičnosti, genotoksičnosti i kancerogenog potencijala.

Učinci opaženi u ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza bili su uglavnom posljedica pretjeranog farmakodinamičkog djelovanja riocigvata (hemodinamski učinci i relaksirajući učinci na glatke mišiće).

U mladunčadi i adolescentnih štakora koji još rastu opaženi su učinci na stvaranje kosti. U mladunčadi štakora, promjene su se sastojale od zadebljanja trabekularne kosti i hiperostoze te remodeliranja metafiza i dijafiza kostiju, dok je u adolescentnih štakora opaženo općenito povećanje koštane mase pri dozama koje su 10 puta veće od AUC-a nevezanog lijeka u pedijatrijskoj populaciji. Nije poznata klinička važnost tog nalaza. Takvi učinci nisu opaženi u mladih štakora pri dozama ≤ 2 puta većima od AUC-a nevezanog lijeka u pedijatrijskoj populaciji niti u odraslih štakora. Nisu utvrđeni novi ciljni organi.

U ispitivanjima plodnosti na štakorima, smanjena težina testisa nastala je kod sistemske izloženosti koja je bila oko 7 puta veća od izloženosti u ljudi, dok učinci na plodnost u mužjaka i ženki nisu bili opaženi. Opažen je umjereni prolazak riocigvata kroz placentalnu barijeru. Ispitivanja razvojne toksičnosti na štakorima i kunićima pokazala su reproduktivnu toksičnost riocigvata. U štakora je bila opažena povećana stopa srčanih malformacija, kao i smanjena stopa gestacije zbog rane resorpcije kod sistemske izloženosti majke koja je bila oko 8 puta veća od izloženosti u ljudi (2,5 mg 3 puta na dan). U kunića su opaženi pobačaji i fetalna toksičnost, počevši od razine sistemske izloženosti koja je bila približno 4 puta veća od one u ljudi (2,5 mg 3 puta na dan).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete:

celuloza, mikrokristalična
krospovidon (tip B)
hipromeloza 5 cP
laktoza hidrat
magnezijev stearat
natrijev laurilsulfat

Ovojnica tablete:

hidroksipropilceluloza
hipromeloza 3 cP
propilenglikol (E 1520)
titanijev dioksid (E 171)
željezov oksid, žuti (E 172) (samo u tabletama od 1 mg, 1,5 mg, 2 mg i 2,5 mg)
željezov oksid, crveni (E 172) (samo u tabletama od 2 mg i 2,5 mg)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Blister od PP/aluminijske folije.
Veličine pakiranja: 42, 84, 90 ili 294 filmom obloženih tableta
Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Bayer AG
51368 Leverkusen
Njemačka

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Adempas 0,5 mg filmom obložene tablete

EU/1/13/907/001

EU/1/13/907/002

EU/1/13/907/003

EU/1/13/907/016

Adempas 1 mg filmom obložene tablete

EU/1/13/907/004

EU/1/13/907/005

EU/1/13/907/006

EU/1/13/907/017

Adempas 1,5 mg filmom obložene tablete

EU/1/13/907/007

EU/1/13/907/008

EU/1/13/907/009

EU/1/13/907/018

Adempas 2 mg filmom obložene tablete

EU/1/13/907/010

EU/1/13/907/011

EU/1/13/907/012

EU/1/13/907/019

Adempas 2,5 mg filmom obložene tablete

EU/1/13/907/013

EU/1/13/907/014

EU/1/13/907/015

EU/1/13/907/020

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 27. ožujka 2014.

Datum posljednje obnove odobrenja: 18. siječnja 2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<https://www.ema.europa.eu>.

1. NAZIV LIJEKA

Adempas 0,15 mg/ml granule za oralnu suspenziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Nakon rekonstitucije vodom, oralna suspenzija sadrži 0,15 mg riocigvata po ml.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedan ml oralne suspenzije sadrži 1,8 mg natrijevog benzoata (E 211), (vidjeti dio 4.4).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Granule za oralnu suspenziju
Bijele do gotovo bijele granule.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Adempas je u kombinaciji s antagonistima endotelinskih receptora indiciran za liječenje pedijatrijskih bolesnika u dobi od 6 do manje od 18 godina s plućnom arterijskom hipertenzijom (PAH) funkcionalnog razreda II do III prema SZO-u, (vidjeti dio 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje smije započeti i nadzirati samo liječnik s iskustvom u liječenju PAH-a. Djetetova tjelesna težina i sistolički krvni tlak moraju se pratiti, a doza redovito provjeravati.

Doziranje

Pedijatrijski bolesnici s PAH-om (u dobi od 6 do manje od 18 godina, tjelesne težine manje od 50 kg)

Početna doza

Bolesnici će započeti s dozom riocigvata prilagođenoj tjelesnoj težini koja se daje u obliku oralne suspenzije (vidjeti Tablicu 1) radi postizanja sistemske izloženosti koja je ekvivalentna onoj kod početne doze u odraslih (1,0 mg 3 puta na dan). Oralna suspenzija mora se uzimati 3 puta na dan u razmaku od približno 6 do 8 sati.

Titracija

Shema titracije

Titracija doze riocigvata provodi se na temelju bolesnikova sistoličkog krvnog tlaka prema procjeni nadležnog zdravstvenog radnika.

Dozu oralne suspenzije treba povećavati u intervalima od 2 tjedna, u koracima koji su za tjelesnu težinu prilagođeni ekvivalent 0,5 mg 3 puta dnevno, do maksimalne doze koja je za tjelesnu težinu prilagođeni ekvivalent 2,5 mg 3 puta dnevno, ako bolesnik nema znakova ili simptoma hipotenzije i ako je sistolički krvni tlak

- ≥ 90 mmHg u dobnoj skupini od 6 do < 12 godina

- ≥ 95 mmHg u dobnoj skupini od 12 do < 18 godina.

Ako se sistolički krvni tlak snizi na manje od prethodno navedenih razina, dozu se treba održavati na istoj razini sve dok bolesnik ne pokazuje nikakve znakove ili simptome hipotenzije. Ako se u bilo kojem trenutku tijekom faze postupnog povećavanja doze sistolički krvni tlak snizi na manje od navedenih razina i bolesnik pokazuje znakove ili simptome hipotenzije, trenutna doza mora se postepeno snižavati u koracima koji su za tjelesnu težinu prilagođeni ekvivalent 0,5 mg 3 puta na dan.

Doza održavanja

Uspostavljenu individualnu dozu potrebno je održavati osim ako se jave znakovi i simptomi hipotenzije.

Maksimalna doza ovisi o tjelesnoj težini i prikazana je u Tablici 1.

Ako se lijek ne podnosi, potrebno je razmotriti sniženje doze u bilo kojem trenutku.

Tablica 1: Doza lijeka Adempas prilagođena za tjelesnu težinu u pedijatrijskih bolesnika tjelesne težine manje od 50 kg kojom se postiže izloženost ekvivalentna onoj u odraslih

Tjelesna težina (kg)	ekvivalent 1,0 mg* (ml)	ekvivalent 1,5 mg* (ml)	ekvivalent 2,0 mg* (ml)	ekvivalent 2,5 mg* (ml)
12 kg do < 14 kg	1,8	2,6	3,4	4,2
14 kg do < 16 kg	1,8	2,8	3,8	4,6
16 kg do < 18 kg	2,0	3,2	4,2	5,0
18 kg do < 20 kg	2,2	3,4	4,4	5,5
20 kg do < 25 kg	2,6	3,8	5,0	6,5
25 kg do < 30 kg	3,0	4,4	6,0	7,5
30 kg do < 35 kg	3,4	5,0	6,5	8,5
35 kg do < 40 kg	3,8	5,5	7,5	9,5
40 kg do < 50 kg	4,4	6,5	9,0	11,0

* pojedinačna doza (ml) koja se daje 3 puta na dan

Propuštena doza

Ako se propusti doza, liječenje se mora nastaviti sljedećom dozom prema rasporedu.

Privremeni prekid liječenja

U slučaju da liječenje treba prekinuti na 3 dana ili dulje, liječenje je potrebno ponovno započeti za tjelesnu težinu prilagođenim ekvivalentom 1 mg 3 puta na dan tijekom 2 tjedna pa nastaviti uz titraciju doze kako je prethodno opisano.

Prelazak između inhibitora fosfodiesteraze tipa 5 (PDE-5) i riocigvata

Najmanje 24 sata prije primjene riocigvata mora se prekinuti s primjenom sildenafil.

Najmanje 72 sata prije primjene riocigvata mora se prekinuti s primjenom tadalafila.

Najmanje 24 sata prije primjene inhibitora PDE-5 mora se prekinuti s primjenom riocigvata.

Preporučuje se praćenje znakova i simptoma hipotenzije nakon bilo kojeg prijelaza (vidjeti dijelove 4.3, 4.5 i 5.1).

Bolesnici s PAH-om tjelesne težine 50 i više kg

Adempas je također dostupan u obliku tableta za liječenje pedijatrijskih bolesnika tjelesne težine 50 i više kg – za daljnje smjernice vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za Adempas tablete. Bolesnici se

tijekom liječenja mogu prebacivati s tableta na oralnu suspenziju i obrnuto zbog promjena tjelesne težine.

Posebne populacije

Individualna titracija doze na početku liječenja omogućuje prilagodbu doze potrebama bolesnika.

Oštećenje funkcije jetre

Bolesnici s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh C) nisu ispitani i stoga je primjena riocigvata u ovih bolesnika kontraindicirana (vidjeti dio 4.3). Pokazalo se da je izloženost ovom lijeku u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh B) povećana (vidjeti dio 5.2). Potreban je poseban oprez tijekom titracije doze u pojedinog bolesnika.

Nema dostupnih kliničkih podataka za djecu i adolescente mlađe od 18 godina s oštećenjem funkcije jetre.

Oštećenje funkcije bubrega

Podaci za bolesnike s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina < 30 ml/min) su ograničeni, a podataka za bolesnike na dijalizi nema. Stoga se ne preporučuje primjena riocigvata u ovih bolesnika (vidjeti dio 4.4).

Pokazalo se da je izloženost ovom lijeku u bolesnika s blagim i umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina od < 80-30 ml/min) povećana (vidjeti dio 5.2). U bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega postoji povećan rizik od hipotenzije pa je stoga potreban poseban oprez tijekom titracije doze u pojedinog bolesnika.

Nema dostupnih kliničkih podataka za djecu i adolescente mlađe od 18 godina s oštećenjem funkcije bubrega.

Bolesnici na stabilnim dozama jakih inhibitora više puteva CYP-a / P-glikoproteina (P-gp) i proteina rezistencije karcinoma dojke (BCRP)

Istodobna primjena riocigvata s jakim inhibitorima više puteva CYP-a i P-gp-a/BCRP-a, poput azolnih antimikotika (npr. ketokonazola, itraconazola) ili inhibitora HIV proteaze (npr. ritonavira) povećava izloženost riocigvatu (vidjeti dio 4.5). Kada se započinje terapija riocigvatom u bolesnika na stabilnim dozama jakih inhibitora više puteva CYP-a i P-gp-a/BCRP-a, razmotrite početnu dozu oralne suspenzije koja je za tjelesnu težinu prilagođeni ekvivalent 0,5 mg 3 puta dnevno (vidjeti tablicu 2), kako bi se smanjio rizik od hipotenzije. Pratite znakove i simptome hipotenzije na početku i tijekom liječenja. U bolesnika na dozama riocigvata višim od ili jednakim dozi koja je za tjelesnu težinu prilagođeni ekvivalent 1,0 mg oralne suspenzije (vidjeti tablicu 2) razmotrite snižavanje doze ako bolesnik razvije znakove ili simptome hipotenzije (vidjeti dio 4.5).

Nema dostupnih kliničkih podataka za djecu i adolescente mlađe od 18 godina koji istodobno primaju sistemsku terapiju jakim inhibitorima više puteva CYP-a i P-gp-a/BCRP-a.

Tablica 2: Doza lijeka Adempas prilagođena za tjelesnu težinu u pedijatrijskih bolesnika tjelesne težine manje od 50 kg kojom se postiže izloženost ekvivalentna onoj u odraslih kod 0,5 mg

Tjelesna težina	12 kg do < 20 kg	20 kg do < 25 kg	25 kg do < 30 kg	30 kg do < 40 kg	40 kg do < 50 kg
ekvivalent 0.5 mg* (ml)	1,0	1,2	1,4	1,8	2,2

* pojedinačna doza (ml) koja se daje 3 puta na dan

Pušači

Aktivnim pušačima treba savjetovati da prestanu pušiti zbog rizika od slabijeg odgovora. U usporedbi s nepušačima, pušači imaju smanjene koncentracije riocigvata u plazmi. U bolesnika koji puše ili počnu pušiti tijekom liječenja može biti potrebno povisiti dozu na najvišu dnevnu dozu koja je za tjelesnu težinu prilagođeni ekvivalent 2,5 mg 3 puta na dan (vidjeti dijelove 4.5 i 5.2).

Snižavanje doze može biti potrebno kod bolesnika koji prestanu pušiti.

Pedijatrijska populacija

- Sigurnost i djelotvornost riocigvata nisu ustanovljene u sljedećim pedijatrijskim populacijama:
- djeca u dobi < 6 godina (vidjeti dio 4.1), zbog pitanja sigurnosti primjene. Neklinički podaci pokazuju neželjene učinke na rast kostiju (vidjeti dio 5.3).
- djeca s PAH-om u dobi od 6 do < 12 godina sa sistoličkim krvnim tlakom < 90 mmHg na početku liječenja (vidjeti dio 4.3)
- djeca i adolescenti s PAH-om u dobi od 12 do < 18 godina sa sistoličkim krvnim tlakom < 95 mmHg na početku liječenja (vidjeti dio 4.3)
- djeca i adolescenti s kroničnom tromboembolijskom plućnom hipertenzijom (KTEPH) u dobi < 18 godina (vidjeti dio 4.1).

Način primjene

Peroralna primjena.

Zdravstveni radnik mora navesti odgovarajuću dozu u „ml“ na vanjskoj kutiji nakon „Doza“.

Kako bi se osiguralo točno doziranje, zdravstveni radnik mora savjetovati bolesnika ili skrbnika koju plavu štrcaljku (štrcaljka za doziranje bez *Luer lock* nastavka) koristiti:

- doze do 5 ml moraju se primjenjivati koristeći štrcaljku od 5 ml.
- doze veće od 5 ml moraju se primjenjivati koristeći štrcaljku od 10 ml.
- doze od 11 ml moraju se primjenjivati koristeći štrcaljku od 10 ml (2x 5,5 ml).

Za upute o rekonstituciji prije primjene, vidjeti dio 6.6.

Bolesnike, roditelje i/ili skrbnike potrebno je uputiti da pažljivo pročitaju „Upute za uporabu“ prije nego prvi puta počnu koristiti Adempas te prije primjene svake doze. Bolesnik mora progutati cijelu dozu lijeka.

Detaljne upute za uporabu nalaze se na kraju upute o lijeku.

Hrana

Riocigvat se općenito može uzimati s hranom ili bez nje. Za bolesnike sklone hipotenziji, kao mjera predostrožnosti, ne preporučuje se izmjenjivanje uzimanja riocigvata nakon jela i natašte zbog povišenih vršnih razina riocigvata u plazmi kad se uzme natašte u odnosu na one kad se uzme nakon jela (vidjeti dio 5.2).

4.3 Kontraindikacije

- Istodobna primjena s inhibitorima PDE-5 (kao što su sildenafil, tadalafil, vardenafil) (vidjeti dijelove 4.2 i 4.5).
- Teško oštećenje funkcije jetre (Child-Pugh C).
- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Trudnoća (vidjeti dijelove 4.4, 4.5 i 4.6).
- Istodobna primjena s nitratima ili donorima dušičnog oksida (kao što je amilnitrit) u bilo kojem obliku, uključujući rekreacijske droge, tzv. „poppers“ (vidjeti dio 4.5).
- Istodobna primjena s drugim stimulatorima topljive gvanilat-ciklaze.
- Početak liječenja
 - o djece u dobi od 6 do < 12 godina sa sistoličkim krvnim tlakom < 90 mmHg
 - o bolesnika u dobi od ≥ 12 do < 18 godina sa sistoličkim krvnim tlakom < 95 mmHg
- Bolesnici s plućnom hipertenzijom povezanom s idiopatskim intersticijskim pneumonijama (PH-IIP) (vidjeti dio 5.1).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

U plućnoj arterijskoj hipertenziji, ispitivanja s riocigvatom provedena su većinom u idiopatskom ili nasljednom PAH-u i PAH-u povezanom s bolešću vezivnog tkiva. Ne preporučuje se primjena riocigvata u drugim oblicima PAH-a koji nisu ispitani (vidjeti dio 5.1).

Plućna venookluzivna bolest

Plućni vazodilatatori mogu značajno pogoršati kardiovaskularno stanje bolesnika s plućnom venookluzivnom bolešću (PVOB). Stoga se ne preporučuje primjena riocigvata u takvih bolesnika. Ako nastanu znakovi plućnog edema, potrebno je razmotriti mogućnost povezanosti s PVOB-om i prekinuti liječenje riocigvatom.

Krvarenje u dišnom sustavu

U bolesnika s plućnom hipertenzijom povećana je vjerojatnost krvarenja u dišnom sustavu, osobito u bolesnika koji primaju antikoagulantnu terapiju. Preporučuje se pažljiv nadzor bolesnika koji uzimaju antikoagulanse, sukladno uobičajenoj medicinskoj praksi.

Liječenje riocigvatom može dodatno pojačati rizik od ozbiljnog i smrtonosnog krvarenja u dišnom sustavu, osobito ako su prisutni čimbenici rizika, kao što su nedavne epizode ozbiljne hemoptize uključujući one liječene embolizacijom bronhalnih arterija. Riocigvat je potrebno izbjegavati u bolesnika s ozbiljnom hemoptizom u anamnezi ili onih u kojih je prethodno napravljena embolizacija bronhalnih arterija. U slučaju krvarenja u dišnom sustavu, liječnik koji propisuje lijek mora redovito procjenjivati omjer koristi i rizika od nastavka liječenja.

Ozbiljno krvarenje nastupilo je u 2,4% (12/490) bolesnika koji su uzimali riocigvat u usporedbi s 0/214 bolesnika koji su primali placebo. Ozbiljna hemoptiza nastupila je u 1% (5/490) bolesnika koji su uzimali riocigvat u usporedbi s 0/214 bolesnika koji su primali placebo, uključujući jedan događaj sa smrtnim ishodom. Ozbiljni hemoragijski događaji također su uključivali 2 bolesnice s vaginalnom hemoragijom, 2 bolesnika s krvarenjem na mjestu katetera i po jednog s subduralnim hematomom, hematomezom i intraabdominalnim krvarenjem.

Hipotenzija

Riocigvat ima vazodilatacijska svojstva koja mogu dovesti do sniženja krvnog tlaka. Prije propisivanja riocigvata, liječnici moraju pažljivo razmotriti mogu li vazodilatacijski učinci štetno utjecati na bolesnike s određenim osnovnim bolestima (npr. bolesnike na antihipertenzivnoj terapiji ili s hipotenzijom u mirovanju, hipovolemijom, teškom opstrukcijom izgonskog dijela lijeve klijetke ili poremećajem funkcije autonomnog živčanog sustava).

Riocigvat se ne smije primjenjivati u bolesnika sa sistoličkim krvnim tlakom nižim od 95 mmHg (vidjeti dio 4.3).

Oštećenje funkcije bubrega

Podaci za odrasle bolesnike s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina < 30 ml/min) su ograničeni, a podataka za bolesnike na dijalizi nema, pa se stoga riocigvat ne preporučuje u tih bolesnika. Bolesnici s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega bili su uključeni u glavna ispitivanja. U tih je bolesnika povećana izloženost riocigvatu (vidjeti dio 5.2). Postoji veći rizik od hipotenzije u ovih bolesnika pa je titraciji doze u pojedinog bolesnika potrebno pristupiti osobito pažljivo.

Oštećenje funkcije jetre

Nema iskustva u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh C); riocigvat je kontraindiciran u ovih bolesnika (vidjeti dio 4.3). Farmakokinetički podaci pokazuju da je u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh B) opažena povećana izloženost riocigvatu (vidjeti dio 5.2). Potreban je poseban oprez tijekom titracije doze u pojedinog bolesnika.

Nema kliničkog iskustva s riocigvatom u bolesnika s povišenim vrijednostima jetrenih aminotransferaza ($> 3 \times$ gornje granice normale (GGN)) ili povećanim direktnim bilirubinom ($> 2 \times$ GGN) prije početka liječenja; riocigvat se ne preporučuje u ovih bolesnika.

Trudnoća/kontracepcija

Adempas je kontraindiciran tijekom trudnoće (vidjeti dio 4.3). Stoga bolesnice reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju. Preporučuju se testovi na trudnoću svaki mjesec.

Pušači

U usporedbi s nepušačima, pušači imaju smanjene koncentracije riocigvata u plazmi. U bolesnika koji počnu ili prestanu pušiti tijekom liječenja može biti potrebna prilagodba doze tijekom liječenja riocigvatom (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Adempas sadrži natrijev benzoat

Granule za oralnu suspenziju sadrže 1,8 mg natrijevog benzoata (E 211) u jednom ml oralne suspenzije.

Adempas sadrži natrij

Granule za oralnu suspenziju sadrže 0,5 mg natrija u jednom ml oralne suspenzije. Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po ml oralne suspenzije, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih. Stoga apsolutni opseg interakcija u pedijatrijskoj populaciji nije poznat. Za pedijatrijsku populaciju treba uzeti u obzir podatke o interakcijama u odraslih i upozorenja u dijelu 4.4.

Farmakodinamičke interakcije

Nitrati

U jednom kliničkom ispitivanju najviša doza riocigvata (tablete od 2,5 mg 3 puta na dan) pojačala je učinak na sniženje krvnog tlaka sublingvalnog nitroglicerina (0,4 mg) uzetog 4 i 8 sati kasnije. Stoga je istodobna primjena riocigvata s nitratima ili donorima dušičnog oksida (kao što je amilnitrit) u bilo kojem obliku, uključujući rekreacijske droge, tzv. „poppers“, kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).

Inhibitori PDE-5

Pretklinička ispitivanja na životinjskim modelima pokazala su aditivni učinak riocigvata u kombinaciji sa sildenafilom ili vardenafilom na sniženje sistemskog krvnog tlaka. Kod viših su doza u nekim slučajevima bili opaženi i više nego aditivni učinci na sistemski krvni tlak.

U jednom eksplorativnom ispitivanju interakcija u 7 bolesnika s PAH-om na stabilnom liječenju sildenafilom (20 mg 3 puta na dan) pokazalo se da jednostruke doze riocigvata (0,5 mg i 1 mg uzastopno) imaju aditivne hemodinamske učinke. Doze iznad 1 mg riocigvata nisu bile ispitane u ovom ispitivanju.

Provedeno je 12-tjedno kombinirano ispitivanje u 18 bolesnika s PAH-om na stabilnom liječenju sildenafilom (20 mg 3 puta na dan) i riocigvatom (1,0 mg do 2,5 mg 3 puta na dan) u usporedbi sa samo sildenafilom. U dugoročnom nastavku ovog ispitivanja (nekontroliranom) istodobna primjena sildenafila i riocigvata dovela je do visoke stope prekida liječenja, pretežno zbog hipotenzije. Nije bilo dokaza da ova kombinacija ima povoljan klinički učinak u ispitivanoj populaciji.

Istodobna primjena riocigvata s inhibitorima PDE-5 (kao što su sildenafil, tadalafil i vardenafil) je kontraindicirana (vidjeti dijelove 4.2 i 4.3).

RESPITE je bilo nekontrolirano ispitivanje u trajanju od 24 tjedna, kojim se ispitivao prelazak s inhibitora PDE-5 na riocigvat, u 61 odraslog bolesnika s PAH-om na stabilnoj terapiji inhibitorima PDE-5. Svi bolesnici bili su WHO funkcionalna klasa III i njih 82% primilo je osnovnu terapiju

antagonistom endotelinskih receptora (ERA). Za prelazak s inhibitora PDE-5 na riocigvat, medijan vremena bez liječenja za sildenafil bio je 1 dan, a za tadalafil 3 dana. Sveukupno, sigurnosni profil opažen u ispitivanju bio je usporediv s onim iz pivotalnih ispitivanja, bez ozbiljnih nuspojava zabilježenih tijekom prijelaznog razdoblja.

Šest bolesnika (10%) imalo je najmanje jedan događaj kliničkog pogoršanja, uključujući 2 smrtna slučaja nevezana uz ispitivani lijek. Promjene u odnosu na početne vrijednosti navode na korisno djelovanje u određenih bolesnika, npr. poboljšanje u 6MWD (+31m), vrijednostima N-terminalnog fragmenta prohormona moždanog natriuretskog peptida (od engl. *N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide*, NT-proBNP) (-347 pg/ml), postotna distribucija WHO funkcionalne klase I/II/III/IV (2 % / 52 % / 46 % / 0 %) i srčanog indeksa (+ 0,3 l/min/m²).

Stimulatori topljive gvanilat-ciklaze

Istodobna primjena riocigvata s drugim stimulatorima topljive gvanilat-ciklaze je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).

Varfarin/fenprokumon

Istodobno liječenje riocigvatom i varfarinom nije promijenilo protrombinsko vrijeme inducirano antikoagulantom. Ne očekuje se ni da će istodobna primjena riocigvata s drugim derivatima kumarina (npr. fenprokumonom) promijeniti protrombinsko vrijeme.

Nedostatak farmakokinetičkih interakcija između riocigvata i supstrata CYP2C9 varfarina dokazan je *in vivo*.

Acetilsalicilatna kiselina

Riocigvat nije pojačao učinak acetilsalicilatne kiseline na vrijeme krvarenja niti utjecao na agregaciju trombocita u ljudi.

Učinci drugih lijekova na riocigvat

Riocigvat se uglavnom uklanja putem oksidativnog metabolizma posredovanog citokromom P450 (CYP1A1, CYP3A4, CYP3A5, CYP2J2), izravnim izlučivanjem riocigvata u neizmijenjenom obliku putem žuči/stolice i izlučivanjem riocigvata u neizmijenjenom obliku preko bubrega putem glomerularne filtracije.

Istodobna primjena s jakim inhibitorima više puteva CYP-a i P-gp/BCRP-a

Istodobna primjena riocigvata s jakim inhibitorima više puteva CYP-a i P-gp/BCRP-a, kao što su azolni antimikotici (npr. ketokonazol, posakonazol, itraconazol) ili inhibitorima HIV proteaze (npr. ritonavir) rezultira izraženim povećanjem izloženosti riocigvatu: istodobna primjena HAART (engl. *highly active antiretroviral therapy*, HAART) kombinacija dovela je do povećanja srednje vrijednosti AUC-a riocigvata do oko 160% te približno 30%-tnog povećanja srednje vrijednosti C_{max}. Sigurnosni profil opažen u bolesnika s HIV infekcijom koji su uzeli jednokratnu dozu od 0,5 mg riocigvata skupa s različitim kombinacijama anti-HIV lijekova korištenih u HAART-u, općenito je bio usporediv s drugim populacijama bolesnika. Istodobna primjena 400 mg ketokonazola jedanput na dan dovela je do 150%-tnog povećanja (raspon do 370%) srednje vrijednosti AUC-a riocigvata i 46%-tnog povećanja srednje vrijednosti C_{max}. Terminalno poluvrijeme povećano je sa 7,3 na 9,2 sati, a ukupni klirens se smanjio s 6,1 na 2,4 l/h.

Procijenite omjer koristi i rizika za svakog bolesnika zasebno prije propisivanja riocigvata u bolesnika na stabilnim dozama jakih inhibitora više puteva CYP-a i P-gp/BCRP-a.

Kako bi se smanjio rizik od hipotenzije kad se započinje terapija riocigvatom u bolesnika na stabilnim dozama jakih inhibitora više puteva CYP-a (osobito CYP1A1 i CYP3A4) i P-gp-a/BCRP-a, razmotrite primjenu smanjene početne doze. Preporučuje se praćenje tih bolesnika na znakove i simptome hipotenzije (vidjeti dio 4.2).

U bolesnika na stabilnim dozama riocigvata, ne preporučuje se uvođenje jakih inhibitora više puteva CYP-a i P-gp/BCRP-a, jer se ne može dati preporuka o doziranju zbog ograničenih podataka. Potrebno je razmotriti druge terapijske opcije.

Istodobna primjena s inhibitorima CYP1A1, UGT1A1 and UGT1A9

Od rekombinantnih izooblika CYP-a ispitivanih *in vitro*, CYP1A1 najučinkovitije je katalizirao stvaranje glavnog metabolita riocigvata. Ustanovljeno je da je razred inhibitora tirozin kinaze potentan inhibitor CYP1A1, među kojima su erlotinib i gefitinib pokazali najveću inhibicijsku potentnost *in vitro*. Stoga bi interakcije između lijekova putem inhibicije CYP1A1 mogle dovesti do povećane izloženosti riocigvatu, osobito u pušača (vidjeti dio 5.2). Jaki inhibitori CYP1A1 moraju se primjenjivati s oprezom.

Inhibitori UDP-glikoziltransferaza (UGT) 1A1 i 1A9 mogu potencijalno povećati izloženost metabolitu riocigvata M1, koji je farmakološki aktivan (farmakološka aktivnost: 1/10 do 1/3 aktivnosti riocigvata). Kod istodobne primjene ovih tvari slijedite preporuke o titraciji doze (vidjeti dio 4.2).

Istodobna primjena s drugim inhibitorima CYP-a i P-gp/BCRP-a

Lijekovi koji jako inhibiraju P-gp/BCRP, poput imunosupresiva ciklosporina A, moraju se primjenjivati s oprezom (vidjeti dio 5.2).

Istodobna primjena s lijekovima koji povišuju pH u želucu

Riocigvat pokazuje smanjenu topljivost u neutralnom pH naspram kiselog medija. Istodobno liječenje lijekovima koji povećavaju pH u gornjem dijelu gastrointestinalnog sustava mogu dovesti do smanjene bioraspoloživosti riocigvata nakon peroralne primjene.

Istodobna primjena antacida aluminijevog hidroksida / magnezijevog hidroksida smanjila je srednju vrijednost AUC riocigvata za 34%, a srednju vrijednost C_{max} za 56% (vidjeti dio 4.2). Primijenite antacide u razmaku od najmanje 2 sata prije ili 1 sata nakon riocigvata.

Istodobna primjena s induktorima CYP3A4

Bosentan, zabilježen kao umjereni induktor CYP3A4, doveo je do sniženja koncentracije riocigvata u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže u bolesnika s PAH-om za 27% (vidjeti dijelove 4.1 i 5.1). Kod istodobne primjene s bosentanom slijedite preporuke o titraciji doze (vidjeti dio 4.2).

Istodobna primjena riocigvata s jakim induktorima CYP3A4 (npr. fenitoinom, karbamazepinom, fenobarbitonom ili gospinom travom) također može dovesti do sniženja koncentracije riocigvata u plazmi. Kod istodobne primjene s jakim induktorima CYP3A4 slijedite preporuke o titraciji doze (vidjeti dio 4.2).

Pušenje

U pušača je izloženost riocigvatu smanjena za 50-60% (vidjeti dio 5.2). Stoga se bolesnicima savjetuje da prestanu pušiti (vidjeti dio 4.2).

Učinci riocigvata na druge lijekove

Riocigvat i njegov glavni metabolit jaki su inhibitori CYP1A1 *in vitro* i stoga se ne mogu isključiti klinički važne interakcije između istodobno primijenjenih lijekova koji se u značajnoj mjeri uklanjaju biotransformacijom posredovanom CYP1A1, kao što su erlotinib ili granizetron.

Riocigvat i njegov glavni metabolit nisu inhibitori niti induktori glavnih izooblika CYP-a (uključujući CYP3A4) ili transportere (npr. P-gp/BCRP) *in vitro* pri terapijskim koncentracijama u plazmi.

Bolesnice ne smiju zatrudnjati za vrijeme liječenja riocigvatom (vidjeti dio 4.3). Riocigvat (2,5 mg 3 puta dnevno) nije imao klinički značajan učinak na plazmatsku razinu kombiniranih oralnih kontraceptiva koji sadrže levonorgestrel i etinilestradiol kada se istodobno primijenio zdravim dobrovoljkama. S obzirom na ovo ispitivanje i na to da riocigvat nije induktor ikojeg značajnog metaboličkog enzima, također se ne očekuju farmakokinetičke interakcije s drugim hormonskim kontraceptivima.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene u reproduktivnoj dobi / kontracepcija

Žene i adolescentice u reproduktivnoj dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja riocigvatom.

Trudnoća

Nema podataka o primjeni riocigvata u trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost i prijenos preko posteljice (vidjeti dio 5.3). Stoga je riocigvat kontraindiciran tijekom trudnoće (vidjeti dio 4.3). Preporučuju se testovi na trudnoću svaki mjesec.

Dojenje

Nema dostupnih podataka o primjeni riocigvata u dojilja. Podaci pokazuju da se riocigvat izlučuje u majčino mlijeko kod životinja. Zbog mogućih ozbiljnih nuspojava u dojenčadi, riocigvat se ne smije primjenjivati tijekom dojenja. Ne može se isključiti rizik za dojenče. Dojenje se mora prekinuti za vrijeme liječenja ovim lijekom.

Plodnost

Nisu provedena posebna ispitivanja riocigvata u ljudi da bi se procijenili učinci na plodnost. U ispitivanju reproduktivne toksičnosti na štakorima opažena je smanjena težina testisa, ali nije bilo učinaka na plodnost (vidjeti dio 5.3). Važnost ovog nalaza za ljude nije poznata.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Riocigvat umjereno utječe na sposobnost upravljanja biciklom i vozilima te na sposobnost rada sa strojevima. Zabilježena je omaglica koja može utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima (vidjeti dio 4.8). Bolesnici moraju biti svjesni kako reagiraju na ovaj lijek prije upravljanja biciklom i vozilima ili rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Sigurnost riocigvata u odraslih procijenjena je u ispitivanjima faze III u 650 bolesnika s KTEPH-om i PAH-om koji su primili najmanje jednu dozu riocigvata (vidjeti dio 5.1). Tijekom duljeg praćenja u nekontroliranim dugotrajnim nastavcima ispitivanja, sigurnosni profil bio je sličan profilu opaženom u placebom kontroliranim ispitivanjima faze III.

Većina nuspojava uzrokovana je opuštanjem stanica glatkih mišića u krvnim žilama ili gastrointestinalnom traktu.

Najčešće zabilježene nuspojave, koje nastaju u $\geq 10\%$ bolesnika liječenih riocigvatom (u dozi do 2,5 mg 3 puta na dan), bile su glavobolja, omaglica, dispepsija, periferni edemi, mučnina, proljev i povraćanje.

U bolesnika s KTEPH-om ili PAH-om liječenih riocigvatom opaženi su ozbiljna hemoptiza i krvarenje u pluća, uključujući slučajeve sa smrtnim ishodom (vidjeti dio 4.4).

Čini se da riocigvat ima sličan sigurnosni profil u bolesnika s KTEPH-om i PAH-om pa su stoga nuspojave utvrđene u placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima u trajanju od 12 i 16 tjedana prikazane objedinjenom učestalošću u niže navedenoj tablici (vidjeti tablicu 3).

Tablični popis nuspojava

Nuspojave zabilježene uz riocigvat navedene su u sljedećoj tablici prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava i učestalosti. Učestalost se definira na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 3: Nuspojave zabilježene uz riocigvat u odraslih bolesnika u ispitivanjima faze III (objedinjeni podaci iz ispitivanja CHEST 1 i PATENT 1)

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često	Manje često
Infekcije i infestacije		Gastroenteritis	
Poremećaji krvi i limfnog sustava		Anemija (uklj. odgovarajuće laboratorijske parametre)	
Poremećaji živčanog sustava	Omaglica, Glavobolja		
Srčani poremećaji		Palpitacije	
Krvožilni poremećaji		Hipotenzija	
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja		Hemoptiza, Epistaksa, Kongestija nosa	Plućno krvarenje*
Poremećaji probavnog sustava	Dispepsija, Proljev, Mučnina, Povraćanje	Gastritis, Gastroezofagealna refluksna bolest, Disfagija, Gastrointestinalni i abdominalni bolovi, Konstipacija, Abdominalna distenzija	
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Periferni edem		

* u dugotrajnim nekontroliranim nastavcima ispitivanja zabilježeno je plućno krvarenje sa smrtnim ishodom

Pedijatrijski bolesnici

Sigurnost riocigvata ispitana je u 24 pedijatrijska bolesnika u dobi od 6 do < 18 godina u otvorenom, nekontroliranom ispitivanju (PATENT-CHILD) u trajanju od 24 tjedna koje se sastojalo od faze individualne titracije doze počevši od 1 mg (prilagođeno prema tjelesnoj težini) tijekom 8 tjedana i faze održavanja u trajanju do 16 tjedana (vidjeti dio 4.2), nakon čega je slijedila neobavezna faza dugoročnog produžetka ispitivanja. Najčešće nuspojave, uključujući one u fazi dugoročnog produžetka ispitivanja, bile su hipotenzija i glavobolja koje su se pojavile u 4/24 odnosno 2/24 bolesnika.

Sveukupno, podaci o sigurnosti primjene odgovaraju sigurnosnom profilu opaženom u odraslih.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da

prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

U odraslih je zabilježeno nehotično predoziranje ukupnim dnevnim dozama od 9 do 25 mg riocigvata između 2 i 32 dana. Nuspojave su bile slične onima koje se opažaju pri nižim dozama (vidjeti dio 4.8).

U slučaju predoziranja potrebno je primijeniti standardne potporne mjere prema potrebi.

U slučaju naglašene hipotenzije, može biti potrebna aktivna kardiovaskularna potpora.

Budući da se riocigvat u visokom postotku veže za proteine plazme, ne očekuje se da se može ukloniti dijalizom.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antihipertenzivi (antihipertenzivi za plućnu arterijsku hipertenziju), ATK oznaka: C02KX05

Mehanizam djelovanja

Riocigvat je stimulator topljive gvanilat-ciklaze (sGC), enzima u kardiopulmonalnom sustavu i receptora za dušikov oksid (NO). Kad se NO veže za sGC, taj enzim katalizira sintezu signalne molekule cikličkog gvanozin monofosfata (cGMP). Unutarstanični cGMP igra važnu ulogu u procesu regulacije koji utječe na tonus krvnih žila, proliferaciju, fibrozu i upalu.

Plućna hipertenzija povezana je s poremećajem funkcije endotela, oštećenom sintezom NO i nedostatnom stimulacijom puta NO-sGC-cGMP.

Riocigvat ima dvojni način djelovanja. Senzibilizira sGC na endogeni NO tako što stabilizira vezu NO-sGC. Riocigvat također izravno stimulira sGC neovisno o NO.

Riocigvat obnavlja put NO-sGC-cGMP i dovodi do povećanog stvaranja cGMP.

Farmakodinamički učinci

Riocigvat obnavlja put NO-sGC-cGMP, što rezultira značajnim poboljšanjem plućne vaskularne hemodinamike i poboljšanjem tolerancije fizičke aktivnosti.

Postoji izravan odnos između koncentracije riocigvata u plazmi i hemodinamskih parametara kao što su sistemski i plućni vaskularni otpor, sistolički krvni tlak i srčani minutni volumen.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost u odraslih bolesnika s PAH-om

Randomizirano, dvostruko slijepo, multinacionalno, placebom kontrolirano ispitivanje faze III (PATENT-1) bilo je provedeno u 443 odraslih bolesnika s PAH-om (titracija pojedinačne doze riocigvata do 2,5 mg 3 puta na dan: n=254, placebo: n=126, riocigvat titriran do "ograničene" doze do 1,5 mg (krak koji je primao eksplorativnu dozu, bez provedenog statističkog testiranja; n=63). Bolesnici nisu prethodno primali nikakvo liječenje (50%) ili su prethodno bili liječeni ERA-om (43%) ili analogom prostaciklina (inhalacijski (iloprost), peroralno (beraprost) ili supkutano (treprostinil); 7%) i bio im je dijagnosticiran idiopatski ili nasljedni PAH (63,4%), PAH povezan s bolešću vezivnog tkiva (25,1%) i kongenitalna srčana bolest (7,9%).

Tijekom prvih 8 tjedana riocigvat je bio titriran svaka 2 tjedna prema bolesnikovom sistoličkom krvnom tlaku i znakovima ili simptomima hipotenzije do optimalne pojedinačne doze (raspon od 0,5 mg do 2,5 mg 3 puta na dan), koja se onda održavala tijekom sljedeća 4 tjedna. Primarna mjera

ishoda ispitivanja bila je placebom prilagođena promjena od početne vrijednosti u 6MWD na posljednjem posjetu (12. tjedan).

Na posljednjem posjetu, povećanje 6MWD uz individualnu titraciju doze riocigvata (IDT) bilo je 36 m (95% CI: 20 m do 52 m; $p < 0,0001$) u usporedbi s placebom. U bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni ($n=189$) poboljšanje je iznosilo 38 m, a kod prethodno liječenih bolesnika ($n=191$) iznosilo je 36 m (ITT analiza, vidjeti tablicu 4). Daljnja eksplorativna analiza podskupina otkrila je učinak liječenja od 26 m, (95% CI: 5 m do 46 m) u bolesnika prethodno liječenih ERA-ovima ($n=167$) i učinak liječenja od 101 m (95% CI: 27 m do 176 m) u bolesnika prethodno liječenih analogima prostaciklina ($n=27$).

Tablica 4: Učinci riocigvata na 6MWD u ispitivanju PATENT-1 na posljednjem posjetu

Cijela populacija bolesnika	Riocigvat IDT (n=254)	Placebo (n=126)	Riocigvat CT (n=63)
Početna vrijednost (m) [SD]	361 [68]	368 [75]	363 [67]
Srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti (m) [SD]	30 [66]	-6 [86]	31 [79]
Placebu prilagođena razlika (m) 95% CI, [p-vrijednost]	36 20 do 52 [$< 0,0001$]		
Bolesnici funkcionalnog razreda III	Riocigvat IDT (n=140)	Placebo (n=58)	Riocigvat CT (n=39)
Početna vrijednost (m) [SD]	338 [70]	347 [78]	351 [68]
Srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti (m) [SD]	31 [64]	-27 [98]	29 [94]
Placebom prilagođena razlika (m) 95% CI	58 35 do 81		
Bolesnici funkcionalnog razreda II	Riocigvat IDT (n=108)	Placebo (n=25)	Riocigvat CT (n=39)
Početna vrijednost (m) [SD]	392 [51]	393 [61]	378 [64]
Srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti (m) [SD]	29 [69]	19 [63]	43 [50]
Placebom prilagođena razlika (m) 95% CI	10 -11 do 31		
Populacija bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni	Riocigvat IDT (n=123)	Placebo (n=66)	Riocigvat CT (n=32)
Početna vrijednost (m) [SD]	370 [66]	360 [80]	347 [72]
Srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti (m) [SD]	32 [74]	-6 [88]	49 [47]
Placebom prilagođena razlika (m) 95% CI	38 14 do 62		
Populacija prethodno liječenih bolesnika	Riocigvat IDT (n=131)	Placebo (n=60)	Riocigvat CT (n=31)
Početna vrijednost (m) [SD]	353 [69]	376 [68]	380 [57]
Srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti (m) [SD]	27 [58]	-5 [83]	12 [100]
Placebom prilagođena razlika(m) 95% CI	36 15 do 56		

Poboljšanje kapaciteta podnošenja fizičkog napora bilo je popraćeno dosljednim poboljšanjem većeg broja klinički važnih sekundarnih mjera ishoda. Ovi su nalazi bili sukladni poboljšanjima dodatnih hemodinamskih parametara (vidjeti tablicu 5).

Tablica 5: Učinci riocigvata u ispitivanju PATENT-1 na PVR i NT-proBNP na posljednjem posjetu

PVR	Riocigvat IDT (n=232)	Placebo (n=107)	Riocigvat CT (n=58)
Početna vrijednost ($\text{dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$) [SD]	791 [452,6]	834,1 [476,7]	847,8 [548,2]
Srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti PVR ($\text{dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$) [SD]	-223 [260,1]	-8,9 [316,6]	-167,8 [320,2]
Placebom prilagođena razlika ($\text{dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$) 95% CI, [p-vrijednost]	-225,7 -281,4 do -170,1 [$< 0,0001$]		
NT-proBNP	Riocigvat IDT (n=228)	Placebo (n=106)	Riocigvat CT (n=54)
Početna vrijednost (ng/l) [SD]	1026,7 [1799,2]	1228,1 [1774,9]	1189,7 [1404,7]
Srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti (ng/l) [SD]	-197,9 [1721,3]	232,4 [1011,1]	-471,5 [913,0]
Placebom prilagođena razlika (ng/l) 95% CI, [p-vrijednost]	-431,8 -781,5 do -82,1 [$< 0,0001$]		
Promjena u funkcionalnom razredu prema SZO-u	Riocigvat IDT (n=254)	Placebo (n=125)	Riocigvat CT (n=63)
Poboljšano	53 (20,9%)	18 (14,4%)	15 (23,8%)
Stabilno	192 (75,6%)	89 (71,2%)	43 (68,3%)
Pogoršano	9 (3,6%)	18 (14,4%)	5 (7,9%)
p-vrijednost	0,0033		

U bolesnika liječenih riocigvatom kliničko pogoršanje nastupilo je značajno kasnije naspram bolesnika koji su primali placebo ($p=0,0046$; stratificirani log-rang test) (vidjeti tablicu 6).

Tablica 6: Učinci riocigvata u ispitivanju PATENT-1 na događaje koji pokazuju kliničko pogoršanje

Događaji koji pokazuju kliničko pogoršanje	Riocigvat IDT (n=254)	Placebo (n=126)	Riocigvat CT (n=63)
Bolesnici s bilo kakvim kliničkim pogoršanjem	3 (1,2%)	8 (6,3%)	2 (3,2%) [‡]
smrt	2 (0,8%)	3 (2,4%)	1 (1,6%)
hospitalizacije zbog PH	1 (0,4%)	4 (3,2%)	0
smanjenje 6MWD zbog PH	1 (0,4%)	2 (1,6%)	1 (1,6%)
uporno pogoršavanje funkcionalnog razreda zbog PH	0	1 (0,8%)	0
početak novog liječenja PH	1 (0,4%)	5 (4,0%)	1 (1,6%)

Bolesnici liječeni riocigvatom pokazali su značajno poboljšanje dispneje prema rezultatu na Borg CR 10 (srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti (SD): riocigvat -0,4 (2), placebo 0,1 (2); $p=0,0022$).

Učestalost nuspojava koje su dovele do prekida liječenja bila je manja u obje terapijske skupine koje su primale riocigvat nego u placebo skupini (riocigvat IDT 1,0-2,5 mg, 3,1%; riocigvat CT 1,6%; placebo, 7,1%).

Dugotrajno liječenje PAH-a

Otvoreni produžetak ispitivanja (PATENT-2) uključio je 396 odraslih bolesnika koji su dovršili ispitivanje PATENT-1.

U PATENT-2, srednje (SD) ukupno trajanje liječenja (ne uključujući izloženost u ispitivanju PATENT-1) bilo je 1375 (772) dana i medijan trajanja bio je 1331 dana (u rasponu od 1 do 3565 dana). Ukupno, izloženost liječenju bila je približno 1 godinu (najmanje 48 tjedana) za 90% bolesnika, 2 godine (najmanje 96 tjedana) za 85% bolesnika te 3 godine (najmanje 144 tjedana) za 70% bolesnika. Izloženost liječenju bila je ukupno 1491 osoba-godinu.

Sigurnosni profil u ispitivanju PATENT-2 bio je sličan onome opaženom u pivotalnim ispitivanjima. Nakon liječenja riocigvatom, srednja vrijednost 6MWD poboljšala se u sveukupnoj populaciji za 50 m nakon 12 mjeseci (n=347), 46 m nakon 24 mjeseca (n=311) te 46 m nakon 36 mjeseci (n=238) u odnosu na početne vrijednosti. Poboljšanje u 6MWD-u zadržalo se do kraja ispitivanja.

Tablica 7 pokazuje udio bolesnika* s promjenama funkcionalnog razreda prema SZO-u tijekom liječenja riocigvatom u odnosu na početne vrijednosti.

Tablica 7: PATENT-2: Promjene u funkcionalnom razredu SZO-a

	Promjene u funkcionalnom razredu SZO-a (n (%) bolesnika)		
Trajanje liječenja u PATENT-2	Poboljšanje	Stabilno	Pogoršanje
1 godina (n=358)	116 (32%)	222 (62%)	20 (6%)
2 godine (n=321)	106 (33%)	189 (59%)	26 (8%)
3 godine (n=257)	88 (34%)	147 (57%)	22 (9%)
*Bolesnici koji su sudjelovali u ispitivanju do odobrenja i stavljanja lijeka na tržište u njihovim zemljama.			

Vjerojatnost preživljenja bila je 97% nakon 1 godine, 93% nakon 2 godine i 88% nakon 3 godine liječenja riocigvatom.

Djelotvornost u pedijatrijskih bolesnika s PAH-om PATENT-CHILD

Sigurnost i podnošljivost primjene riocigvata 3 puta na dan tijekom 24 tjedna procijenjena je u otvorenom, nekontroliranom ispitivanju u 24 pedijatrijska bolesnika s PAH-om u dobi od 6 do < 18 godina (medijan 9,5 godina). Uključeni su bili samo bolesnici koji su primali stabilne doze ERA (n=15; 62,5%) ili ERA + analog prostaciklina (PCA) (n=9; 37,5%), i oni su nastavili svoje liječenje PAH-a tijekom ispitivanja. Glavna eksplorativna mjera ishoda za djelotvornost u ovom ispitivanju bio je kapacitet podnošenja fizičkog napora (6MWD).

S obzirom na etiologiju, PAH je bio idiopatski (n=18; 75,0%), perzistentni kongenitalni PAH unatoč zatvaranju šanta (n=4; 16,7%), nasljedni (n=1; 4,2%) i plućna hipertenzija povezana s razvojnim abnormalnostima (n=1; 4,2%). Bile su uključene dvije različite dobne skupine (od ≥ 6 do < 12 godina [n=6] i od ≥ 12 do < 18 godina [n=18]).

Na početku ispitivanja većina je bolesnika imala funkcionalni status II prema SZO-u (n=18; 75%), jedan je bolesnik (4,2%) imao funkcionalni status I prema SZO-u, dok je pet bolesnika (20,8%) imalo funkcionalni status III prema SZO-u. Srednja vrijednost 6MWD-a na početku ispitivanja bila je 442,12 m.

Razdoblje liječenja od 24 tjedna dovršio je 21 bolesnik, dok su se 3 bolesnika povukla iz ispitivanja zbog nuspojava.

U bolesnika u kojih je procjena učinjena na početku ispitivanja i u 24. tjednu:

- srednja vrijednost promjene 6MWD-a od početne vrijednosti iznosila je +23,01 m (SD 68,8) (n=19)
- funkcionalni status prema SZO-u ostao je stabilan u usporedbi s onim početnim (n=21)
- medijan promjene NT-proBNP-a iznosio je -12,05 pg/ml (n=14)

Dva su bolesnika bila hospitalizirana zbog desnostranog zatajivanja srca.

Dugoročni podaci prikupljeni su u 21 bolesnika koji je dovršio prva 24 tjedna liječenja u ispitivanju PATENT-CHILD. Svi su bolesnici nastavili primati riocigvat u kombinaciji s ERA ili s ERA + PCA. Srednja vrijednost ukupnog trajanja izloženosti liječenju riocigvatom iznosila je $109,79 \pm 80,38$ tjedana (do 311,9 tjedana), pri čemu je 37,5% (n=9) bolesnika liječeno najmanje 104 tjedna, a 8,3% (n=2) najmanje 208 tjedana.

U liječenih su bolesnika tijekom faze dugotrajnog produžetka ispitivanja, poboljšanje ili stabilizacija 6MWD-a bili održani, uz opaženu srednju vrijednost promjene od +5,86 m u 6. mjesecu, -3,43 m u 12. mjesecu; +28,98 m u 18 mjesecu i -11,80 m u 24. mjesecu u odnosu na početak (prije početka liječenja [PATENT-CHILD]).

Većina bolesnika ostala je stabilna s obzirom na funkcionalni status II prema SZO-u od početka ispitivanja do 24. mjeseca. Kliničko pogoršanje je opaženo u ukupno 8 (33,3%) bolesnika, uključujući i glavnu fazu ispitivanja. Hospitalizacija zbog desnostranog zatajivanja srca zabilježena je u 5 (20,8%) bolesnika. U razdoblju promatranja nije bilo smrtnih slučajeva.

Bolesnici s plućnom hipertenzijom povezanom s idiopatskim intersticijskim pneumonijama (PH-IIP)
Randomizirano, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano ispitivanje faze II (RISE-IIP) u kojem su se ocjenjivale djelotvornost i sigurnost riocigvata u odraslih bolesnika sa simptomatskom plućnom hipertenzijom povezanom s idiopatskim intersticijskim pneumonijama (PH-IIP) prekinuto je ranije zbog povećanog rizika od smrtnosti i ozbiljnih nuspojava u bolesnika liječenih riocigvatom i izostanka djelotvornosti. Tijekom osnovne faze više bolesnika koji su dobivali riocigvat je umrlo (11% nasuprot 4%) i imalo ozbiljne nuspojave (37% nasuprot 23%). U dugoročnom produžetku ispitivanja, umrlo je više bolesnika koji su prešli iz skupine s placebom na riocigvat (21%) nego onih koji su nastavili primati riocigvat (3%).

Stoga je riocigvat kontraindiciran u bolesnika s plućnom hipertenzijom povezanom s idiopatskim intersticijskim pneumonijama (vidjeti dio 4.3.).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Odrasli

Riocigvat ima visoku apsolutnu bioraspoloživost (94%). Riocigvat se brzo apsorbira i postiže najveću koncentraciju (C_{max}) 1-1,5 sati nakon uzimanja tablete. Uzimanje riocigvata s hranom blago smanjuje njegov AUC, a C_{max} je bio smanjen za 35%.

Bioraspoloživost (AUC i C_{max}) za riocigvat primijenjen peroralno u obliku zdrobljene tablete pomiješane s vodom ili kašastom hranom usporediva je s bioraspoloživosti pri primjeni cijele tablete (vidjeti dio 4.2).

Pedijatrijska populacija

Djeca su uzimala tabletu ili oralnu suspenziju riocigvata s hranom ili bez hrane. Na modelu populacijske farmakokinetike pokazalo se da se riocigvat nakon peroralne primjene u obliku tablete ili oralne suspenzije u djece apsorbira brzo kao i u odraslih. Nije uočena razlika u brzini apsorpcije niti u opsegu apsorpcije između formulacije tablete i oralne suspenzije.

Distribucija

Odrasli

Vežanje za proteine plazme u odraslih je visoko i iznosi približno 95%, s time da su serumski albumin i alfa 1-kiseli glikoprotein glavne komponente za koje se veže. Volumen distribucije je umjeren i u stanju dinamičke ravnoteže iznosi približno 30 l.

Pedijatrijska populacija

Nema dostupnih podataka specifično za djecu o vezanju riocigvata za proteine plazme. Volumen u stanju dinamičke ravnoteže (engl. *volume at steady-state*, V_{ss}) procijenjen na modelu populacijske farmakokinetike u djece (raspon dobi od 6 do < 18 godina) nakon peroralne primjene riocigvata iznosi prosječno 26 l.

Biotransformacija

Odrasli

N-demetilacija, koju kataliziraju CYP1A1, CYP3A4, CYP3A5 i CYP2J2, glavni je put biotransformacije riocigvata kojim nastaje njegov glavni aktivni metabolit u cirkulaciji, M-1 (farmakološka aktivnost: 1/10 do 1/3 od riocigvata), koji se dalje metabolizira do farmakološki neaktivnog N-glukuronida.

CYP1A1 katalizira stvaranje glavnog metabolita riocigvata u jetri i plućima, a poznato je da ga induciraju policiklički aromatski ugljikovodici, koji su prisutni, na primjer, u duhanskom dimu.

Pedijatrijska populacija

Nema dostupnih podataka specifično za djecu i adolescente mlađe od 18 godina vezano za metabolizam.

Eliminacija

Odrasli

Ukupni riocigvat (ishodišni spoj i metaboliti) izlučuje se putem bubrega (33-45%) i žuči/stolicom (48-59%). Približno 4-19% primijenjene doze bilo je izlučeno kao nepromijenjeni riocigvat putem bubrega. Približno 9-44% primijenjene doze pronađeno je kao nepromijenjeni riocigvat u stolici. Na temelju *in vitro* podataka, riocigvat i njegov glavni metabolit supstrati su transportnih proteina P-gp (P-glikoproteina) i BCRP (proteina rezistencije karcinoma dojke). Uz sistemski klirens od približno 3-6 l/sat, riocigvat se može klasificirati kao lijek niskog klirensa. Poluvrijeme eliminacije je približno 7 sati u zdravih dobrovoljaca, a oko 12 sati u bolesnika.

Pedijatrijska populacija

Nema dostupnih podataka specifično za djecu i adolescente mlađe od 18 godina vezano uz ispitivanje masene bilance i metabolizma. Klirens (CL) procijenjen na modelu populacijske farmakokinetike u djece (raspon dobi od 6 do < 18 godina) nakon peroralne primjene riocigvata iznosi prosječno 2,48 l/h. Geometrijska srednja vrijednost poluvijeka ($t_{1/2}$) procijenjena na modelu populacijske farmakokinetike iznosila je 8,24 sata.

Linearnost

Farmakokinetika riocigvata je linearna od 0,5 do 2,5 mg. Interindividualna varijabilnost (CV) izloženosti riocigvatu (AUC) kod svih doza je približno 60%. Farmakokinetički profil u djece sličan je onome u odraslih.

Posebne populacije

Spol

Farmakokinetički podaci ne pokazuju važne razlike između spolova u izloženosti riocigvatu.

Međuetničke razlike

U odraslih, farmakokinetički podaci nisu pokazali važne međuetničke razlike.

Različite kategorije tjelesne težine

U odraslih, farmakokinetički podaci nisu pokazali važne razlike zbog tjelesne težine u izloženosti riocigvatu.

Oštećenje funkcije jetre

U odraslih bolesnika s cirozom (nepušača) i blagim oštećenjem funkcije jetre (klasificiranog kao Child-Pugh A) srednja vrijednost AUC riocigvata bila je povećana za 35% u usporedbi sa zdravim kontrolnim ispitanicima, što je unutar normalne intraindividualne varijabilnosti. U bolesnika s cirozom (nepušača) i umjerenim oštećenjem funkcije jetre (klasificiranog kao Child-Pugh B), srednja vrijednost AUC riocigvata bila je povećana za 51% u usporedbi sa zdravim kontrolnim ispitanicima. Nema podataka za bolesnike s teškim oštećenjem funkcije jetre (klasificiranog kao Child-Pugh C). Nema dostupnih kliničkih podataka u djece i adolescenata mlađih od 18 godina s oštećenjem funkcije jetre.

Bolesnici s $ALT > 3 \times GGN$ i bilirubinom $> 2 \times GGN$ nisu bili ispitani (vidjeti dio 4.4).

Oštećenje funkcije bubrega

Općenito su srednje vrijednosti izloženosti riocigvatu normalizirane prema dozi i tjelesnoj težini bile veće u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega u usporedbi s bolesnicima s normalnom funkcijom bubrega. Odgovarajuće vrijednosti glavnog metabolita bile su veće u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega nego u zdravih dobrovoljaca. U nepušača s blagim (klirens kreatinina 80-50 ml/min), umjerenim (klirens kreatinina < 50 -30 ml/min) ili teškim (klirens kreatinina < 30 ml/min) oštećenjem funkcije bubrega, koncentracije riocigvata u plazmi (AUC) bile su povećane za 53%, 139% odnosno 54%.

Podaci za bolesnike s klirensom kreatinina < 30 ml/min su ograničeni, dok podataka za bolesnike na dijalizi nema.

Zbog visokog postotka vezanja riocigvata za proteine plazme, ne očekuje se da ga se može ukloniti dijalizom.

Nema dostupnih kliničkih podataka u djece i adolescenata mlađih od 18 godina s oštećenjem funkcije bubrega.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti jednokratne doze, fototoksičnosti, genotoksičnosti i kancerogenog potencijala.

Učinci opaženi u ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza bili su uglavnom posljedica pretjeranog farmakodinamičkog djelovanja riocigvata (hemodinamski učinci i relaksirajući učinci na glatke mišiće).

U mladunčadi i adolescentnih štakora koji još rastu opaženi su učinci na stvaranje kosti. U mladunčadi štakora, promjene su se sastojale od zadebljanja trabekularne kosti i hiperostoze te remodeliranja metafiza i dijafiza kostiju, dok je u adolescentnih štakora opaženo općenito povećanje koštane mase pri dozama koje su 10 puta veće od AUC-a nevezanog lijeka u pedijatrijskoj populaciji. Nije poznata klinička važnost tog nalaza. Takvi učinci nisu opaženi u mladih štakora pri dozama ≤ 2 puta većima od AUC-a nevezanog lijeka u pedijatrijskoj populaciji niti u odraslih štakora. Nisu utvrđeni novi ciljni organi.

U ispitivanjima plodnosti na štakorima, smanjena težina testisa nastala je kod sistemske izloženosti koja je bila oko 7 puta veća od izloženosti u ljudi, dok učinci na plodnost u mužjaka i ženki nisu bili opaženi. Opažen je umjereni prolazak riocigvata kroz placentalnu barijeru. Ispitivanja razvojne toksičnosti na štakorima i kunićima pokazala su reproduktivnu toksičnost riocigvata. U štakora je bila opažena povećana stopa srčanih malformacija, kao i smanjena stopa gestacije zbog rane resorpcije kod sistemske izloženosti majke koja je bila oko 8 puta veća od izloženosti u ljudi (2,5 mg 3 puta na dan). U kunića su opaženi pobačaji i fetalna toksičnost, počevši od razine sistemske izloženosti koja je bila približno 4 puta veća od one u ljudi (2,5 mg 3 puta na dan).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

- bezvodna limunska kiselina (E 330)
- okus jagode: sastoji se od maltodekstrina, propilenglikola (E 1520), trietilcitrata (E 1505), arome i pripravaka aroma.
- hipromeloza
- manitol (E 421)
- mikrokristalična celuloza i karmelozanatrij
- natrijev benzoat (E 211)
- sukraloza (E 955)
- ksantan guma (E 415)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

2 godine

Nakon rekonstitucije

Nakon rekonstitucije, suspenzija je stabilna 14 dana na sobnoj temperaturi.
Rekonstituiranu suspenziju čuvati u uspravnom položaju.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 30 °C.

Ne zamrzavati.

Za uvjete čuvanja nakon rekonstitucije lijeka vidjeti dio 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Jedna kutija sadrži:

- jednu smeđu staklenu bocu (tipa III) od 250 ml, sa zatvaračem s navojem sigurnim za djecu (polipropilen)
- jednu štrcaljku za vodu od 100 ml (polipropilen)
- jedan nastavak za bocu (polipropilen/polietilen/silikon)
- dvije graduirane plave štrcaljke (polipropilen) od 5 ml za peroralnu primjenu. Skala na plavoj štrcaljki od 5 ml započinje s 1 ml. Graduacijske su oznake u razmacima od 0,2 ml.
- dvije graduirane plave štrcaljke (polipropilen) od 10 ml za peroralnu primjenu. Skala na plavoj štrcaljki od 10 ml započinje s 2 ml. Graduacijske su oznake u razmacima od 0,5 ml.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Detalji o rukovanju, pripremi i primjeni oralne suspenzije nalaze se u uputama za uporabu na kraju upute o lijeku

Upute za rekonstituciju.

Prije primjene, bolesnik, roditelj i/ili skrbnik mora temeljito orati ruke sa sapunom te ih potom osušiti.

Prije primjene, granule se moraju rekonstituirati s negaziranom vodom za piće u homogenu suspenziju. Za detalje, vidjeti upute za uporabu na kraju upute o lijeku.

Zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Bayer AG
51368 Leverkusen
Njemačka

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/13/907/021

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 27. ožujka 2014.

Datum posljednje obnove odobrenja: 18. siječnja 2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <https://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Njemačka

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

▪ Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

▪ Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), a koji se nalazi u Modulu 1.8.2. Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Adempas 0,5 mg filmom obložene tablete
Adempas 1 mg filmom obložene tablete
Adempas 1,5 mg filmom obložene tablete
Adempas 2 mg filmom obložene tablete
Adempas 2,5 mg filmom obložene tablete
riocigvat

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 0,5 mg, 1 mg, 1,5 mg, 2 mg ili 2,5 mg riocigvata.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu. Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

42 filmom obložene tablete
84 filmom obložene tablete
90 filmom obloženih tableta
294 filmom obložene tablete

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO
--

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Bayer AG
51368 Leverkusen
Njemačka

Bayer (logo)

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET
--

Adempas 0,5 mg – pakiranje s 42 filmom obložene tablete - EU/1/13/907/001
Adempas 0,5 mg – pakiranje s 84 filmom obložene tablete - EU/1/13/907/002
Adempas 0,5 mg – pakiranje s 90 filmom obloženih tableta - EU/1/13/907/003
Adempas 0,5 mg – pakiranje s 294 filmom obložene tablete - EU/1/13/907/016
Adempas 1 mg – pakiranje s 42 filmom obložene tablete - EU/1/13/907/004
Adempas 1 mg – pakiranje s 84 filmom obložene tablete - EU/1/13/907/005
Adempas 1 mg – pakiranje s 90 filmom obloženih tableta - EU/1/13/907/006
Adempas 1 mg – pakiranje s 294 filmom obložene tablete - EU/1/13/907/017
Adempas 1,5 mg – pakiranje s 42 filmom obložene tablete - EU/1/13/907/007
Adempas 1,5 mg – pakiranje s 84 filmom obložene tablete - EU/1/13/907/008
Adempas 1,5 mg – pakiranje s 90 filmom obloženih tableta - EU/1/13/907/009
Adempas 1,5 mg – pakiranje s 294 filmom obložene tablete - EU/1/13/907/018
Adempas 2 mg – pakiranje s 42 filmom obložene tablete - EU/1/13/907/010
Adempas 2 mg – pakiranje s 84 filmom obložene tablete - EU/1/13/907/011
Adempas 2 mg – pakiranje s 90 filmom obloženih tableta - EU/1/13/907/012
Adempas 2 mg – pakiranje s 294 filmom obložene tablete - EU/1/13/907/019
Adempas 2,5 mg – pakiranje s 42 filmom obložene tablete - EU/1/13/907/013
Adempas 2,5 mg – pakiranje s 84 filmom obložene tablete - EU/1/13/907/014
Adempas 2,5 mg – pakiranje s 90 filmom obloženih tableta - EU/1/13/907/015
Adempas 2,5 mg – pakiranje s 294 filmom obložene tablete - EU/1/13/907/020

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU
--

Adempas 0,5 mg, 1 mg, 1,5 mg, 2 mg ili 2,5 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD
--

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PC:

SN:

NN:

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER - PAKIRANJA S 42, 84, 90, 294 FILMOM OBLOŽENIH TABLETA

1. NAZIV LIJEKA

Adempas 0,5 mg tablete
Adempas 1 mg tablete
Adempas 1,5 mg tablete
Adempas 2 mg tablete
Adempas 2,5 mg tablete
riocigvat

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Bayer (Logo)

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PON
UT
SRI
ČET
PET
SUB
NED



PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA ZA STAKLENU BOCU (GRANULE)****1. NAZIV LIJEKA**

Adempas 0,15 mg/ml granule za oralnu suspenziju
riocigvat

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Nakon rekonstitucije, 1 ml oralne suspenzije sadrži 0,15 mg riocigvata.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži natrijev benzoat (E 211). Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Granule za oralnu suspenziju
Boca sadrži 10,5 g granula ili 208 ml nakon rekonstitucije.

1 štrcaljka za vodu od 100 ml
2 plave štrcaljke od 5 ml
2 plave štrcaljke od 10 ml
1 nastavak za bocu

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Zamolite svog ljekarnika ili liječnika da unese sljedeće podatke:

Doza:ml

3 puta na dan

Za djecu težine manje od 50 kg

Tijekom rekonstitucije protresati najmanje 60 sekundi.

Prije svake uporabe protresati najmanje 10 sekundi.



Za primjenu kroz usta samo nakon rekonstitucije.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO
--

8. ROK VALJANOSTI

EXP

Nakon rekonstitucije, suspenzija je stabilna 14 dana na sobnoj temperaturi.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 30 °C. Ne zamrzavati. Rekonstituiranu suspenziju čuvati u uspravnom položaju.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO
--

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Bayer AG
51368 Leverkusen
Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET
--

EU/1/13/907/021

13. BROJ SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU
--

Adempas 0,15 mg/ml

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD
--

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA SADRŽAVATI UNUTARNJE PAKIRANJE**NALJEPNICA ZA STAKLENU BOCU (GRANULE)****1. NAZIV LIJEKA**

Adempas 0,15 mg/ml granule za oralnu suspenziju
riocigvat

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Boca sadrži 10,5 g granula koje je potrebno rekonstituirati u 200 ml vode. Nakon rekonstitucije, 1 ml oralne suspenzije sadrži 0,15 mg riocigvata.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži natrijev benzoat (E 211). Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Granule za oralnu suspenziju

Jedna boca sadrži 10,5 mg granula ili 208 ml nakon rekonstitucije.

1 štrcaljka za vodu od 100 ml

2 plave štrcaljke od 5 ml

2 plave štrcaljke od 10 ml

1 nastavak za bocu

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za primjenu kroz usta samo nakon rekonstitucije.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Nakon rekonstitucije protresati najmanje 60 sekundi.

Prije svake uporabe protresati najmanje 10 sekundi.



6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO
--

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti (datum rekonstitucije + 14 dana):

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 30 °C. Ne zamrzavati. Pripremljenu suspenziju čuvati u uspravnom položaju.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO
--

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Bayer AG
51368 Leverkusen
Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET
--

EU/1/13/907/021

13. BROJ SERIJE

Serijski

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU
--

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD
--

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Adempas 0,5 mg filmom obložene tablete

Adempas 1 mg filmom obložene tablete

Adempas 1,5 mg filmom obložene tablete

Adempas 2 mg filmom obložene tablete

Adempas 2,5 mg filmom obložene tablete

riocigvat

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.
- Ova je uputa pisana kao da je čita osoba koja uzima lijek. Ako ovaj lijek dajete svom djetetu, zamijenite „Vi“ s „dijete“ kroz cijeli tekst.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Adempas i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Adempas
3. Kako uzimati Adempas
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Adempas
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Adempas i za što se koristi

Adempas sadrži djelatnu tvar riocigvat, stimulator gvanilat-ciklaze (sGC).

Koristi se u odraslih i djece u dobi od 6 i više godina za liječenje određenih vrsta plućne hipertenzije:

- **kronična tromboembolijska plućna hipertenzija (KTEPH)**
Adempas se primjenjuje za liječenje odraslih bolesnika s KTEPH-om. U bolesnika s KTEPH-om, krvne žile pluća začepjene su ili sužene krvnim ugrušcima. Lijek se može primjenjivati u bolesnika s KTEPH-om koji se ne može operirati ili u bolesnika kod kojih je plućna hipertenzija ostala ili se vratila nakon operacije.
- **plućna arterijska hipertenzija (PAH)**
Adempas se primjenjuje za liječenje odraslih i djece u dobi od 6 i više godina, koji imaju plućnu arterijsku hipertenziju. U ovih bolesnika, stijenke krvnih žila pluća zadebljane su i žile postaju sužene. U bolesnika s PAH-om, Adempas se uzima s određenim drugim lijekovima (tzv. antagonistima endotelinskih receptora). U odraslih, lijek se također može uzeti i sam (kao monoterapija).

U bolesnika s plućnom hipertenzijom, krvne žile koje provode krv iz srca u pluća postaju sužene, što otežava srcu pumpanje krvi u pluća i vodi do povišenog krvnog tlaka u žilama. Budući da srce mora raditi jače nego uobičajeno, osobe s plućnom hipertenzijom osjećaju umor, omaglicu i nedostatak zraka. Adempas širi krvne žile koje vode od srca do pluća, smanjujući simptome bolesti i poboljšavajući sposobnost obavljanja fizičkih aktivnosti.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Adempas

Nemojte uzimati Adempas

- ako uzimate **PDE-5 inhibitore** kao što su sildenafil, tadalafil i vardenafil. To su lijekovi za liječenje visokog krvnog tlaka u plućnim arterijama ili erektilne disfunkcije.
- ako imate **jako smanjenu funkciju jetre**
- ako ste **alergični** na riocigvat ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6)
- ako ste **trudni**
- ako uzimate **nitrate** ili **donore dušičnog oksida** kao što je amilnitrit. To su lijekovi koji se često koriste za liječenje povišenog krvnog tlaka, boli u prsima ili bolesti srca. To također uključuje i rekreacijske droge, tzv. „poppers“
- ako uzimate druge lijekove slične lijeku Adempas koji se zovu **stimulatori topljive gvanilat-ciklaze**, kao što je vericigvat. Pitaite svog liječnika ako niste sigurni.
- ako imate **nizak krvni tlak** prije nego što prvi put uzmete Adempas. Da biste počeli uzimati Adempas Vaš sistolički krvni tlak mora biti
 - 90 mmHg ili više ako ste u dobi između 6 i 12 godina,
 - 95 mmHg ili više ako ste u dobi od 12 godina ili stariji.
- ako imate **povišen krvni tlak** u plućima koji je povezan sa stvaranjem ožiljaka na plućima nepoznatog uzroka što se zove idiopatska plućna pneumonija.

Ako se nešto od ovoga odnosi na Vas, **prvo se obratite liječniku** i nemojte uzimati Adempas.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete Adempas

- ako imate **plućnu venookluzivnu bolest**, bolest zbog koje osjećate **nedostatak zraka**, jer se u plućima nakuplja tekućina. Liječnik može odlučiti dati Vam neki drugi lijek.
- ako ste nedavno imali ozbiljno **krvarenje iz pluća i dišnih puteva**
- ako ste bili podvrgnuti liječenju da se zaustavi **iskašljavanje krvi** (embolizacija bronhalnih arterija)
- ako uzimate lijekove protiv zgrušavanja krvi jer to može uzrokovati krvarenje iz pluća. Liječnik će Vam redovito provoditi krvne pretrage i mjeriti krvni tlak.
- Liječnik Vam može odlučiti kontrolirati krvni tlak
 - ako imate simptome **niskog krvnog tlaka** poput omaglice, ošamućenosti ili nesvjestice
 - ako uzimate lijekove za snižavanje krvnog tlaka ili za poticanje mokrenja
 - ako imate **probleme sa srcem ili cirkulacijom**
 - ako ste stariji od 65 godina, jer je veća vjerojatnost za niski krvni tlak u ovoj dobnoj skupini.

Obavijestite liječnika ako

- ste **na dijalizi** ili Vam **bubrezi ne rade pravilno** jer se tada ne preporučuje primjena ovog lijeka
- Vam **jetra ne radi pravilno**.

Tijekom liječenja lijekom Adempas obratite se liječniku ako

- osjećate **nedostatak zraka** tijekom liječenja ovim lijekom. To može biti uzrokovano nakupljanjem tekućine u plućima. Ako je to zbog venookluzivne bolesti pluća, liječnik može prekinuti liječenje lijekom Adempas.
- ako počnete ili prestanete **pušiti** za vrijeme liječenja ovim lijekom jer to može utjecati na razinu riocigvata u Vašoj krvi.

Djeca i adolescenti

- **Kronična tromboembolijska plućna hipertenzija (KTEPH)**
 - Adempas se ne preporučuje u bolesnika s KTEPH-om mlađih od 18 godina.
- **Plućna arterijska hipertenzija (PAH)**

Propisane su Vam tablete Adempas. Za bolesnike s PAH-om u dobi od 6 i više godina s tjelesnom težinom manjom od 50 kg, Adempas je dostupan i u obliku granula za oralnu

suspenziju. Bolesnici tijekom liječenja mogu prelaziti s tableta na oralnu suspenziju i obrnuto, ovisno o promjenama tjelesne težine.

Djelotvornost i sigurnost primjene nisu dokazane za sljedeće pedijatrijske skupine:

- djeca mlađa od 6 godina zbog pitanja sigurnosti primjene.

Drugi lijekovi i Adempas

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove, osobito:

- **Nemojte uzimati lijekove koji se primjenjuju kod**
 - visokog krvnog tlaka ili srčane bolesti kao što su **nitriti i amilnitrit** ili drugi **stimulatori topljive gvanilat-ciklaze** kao što je **vericigvat**. Nemojte uzimati te lijekove zajedno s lijekom Adempas.
 - visokog krvnog tlaka u plućnim arterijama, jer ne smijete uzimati određene lijekove kao što su **sildenafil** i **tadalafil** zajedno s lijekom Adempas. Drugi lijekovi za povišen krvni tlak u plućnim arterijama, kao što su **bosentan** i **iloprost**, mogu se uzimati s lijekom Adempas, ali morate obavijestiti liječnika.
 - erektilne disfunkcije kao što su **sildenafil**, **tadalafil**, **vardeafil**. Nemojte uzimati ove lijekove zajedno s lijekom Adempas.
- **Sljedeći lijekovi mogu povišiti razinu lijeka Adempas u krvi, što povećava rizik od nuspojava. To su lijekovi za:**
 - liječenje gljivičnih infekcija, kao što su **ketokonazol**, **posakonazol**, **itrakonazol**.
 - liječenje HIV-infekcije, kao što su **abakavir**, **atazanavir**, **kobicistat**, **darunavir**, **dolutegravir**, **efavirenz**, **elvitegravir**, **emtricitabin**, **rilpivirin**, **ritonavir**.
 - liječenje epilepsije, kao što su **fenitoin**, **karbamazepin**, **fenobarbiton**.
 - liječenje depresije, kao što je **gospina trava**.
 - sprječavanje odbacivanja presađenih organa, kao što je **ciklosporin**.
 - liječenje raka, kao što su **erlotinib**, **gefitinib**.
 - liječenje mučnine i povraćanja, kao što je **granizetron**.
 - liječenje želučanih tegoba ili žgaravice, takozvanih **antacida** kao što su **aluminijev hidroksid** i **magnezijev hidroksid**. Uzmite antacide najmanje 2 sata prije ili 1 sat nakon primjene lijeka Adempas.

Adempas s hranom

Adempas se općenito može uzimati s hranom ili bez nje.

Međutim, ako imate niski krvni tlak, uzimajte Adempas uvijek s hranom ili uvijek bez hrane.

Trudnoća i dojenje

- **Kontracepcija:** Žene i adolescentice reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja lijekom Adempas. Razgovarajte s liječnikom o prikladnim metodama kontracepcije koje možete primjenjivati za sprječavanje trudnoće. Osim toga, trebate svaki mjesec napraviti test na trudnoću.
- **Trudnoća:** Nemojte primjenjivati Adempas tijekom trudnoće.
- **Dojenje:** Za vrijeme uzimanja ovog lijeka dojenje se ne preporučuje jer može naškoditi djetetu. Prije nego što uzmete ovaj lijek, obavijestite liječnika ako trenutno dojite ili planirate dojiti. Vaš će liječnik zajedno s Vama donijeti odluku hoćete li prestati dojiti ili prestati primjenjivati lijek Adempas.

Upravljanje vozilima i strojevima

Adempas umjereno utječe na sposobnost upravljanja biciklom i vozilima te sposobnosti rada sa strojevima. Može prouzročiti nuspojave kao što je omaglica. Trebate se upoznati s nuspojavama ovog lijeka prije upravljanja biciklom i vozilima i rada sa strojevima (pogledajte dio 4).

Adempas sadrži laktozu

Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, obratite se liječniku prije uzimanja ovog lijeka.

Adempas sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati Adempas

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Adempas je dostupan u obliku tableta ili granula za oralnu suspenziju.

Tablete su dostupne za primjenu u odraslih i djece tjelesne težine od najmanje 50 kg. Granule za oralnu suspenziju su dostupne za djecu tjelesne težine manje od 50 kg.

Liječenje smije započeti i nadzirati samo liječnik s iskustvom u liječenju povišenog krvnog tlaka u plućnim arterijama, koji će Vas pratiti tijekom liječenja. Tijekom prvih tjedana liječenja, liječnik će Vam morati mjeriti krvni tlak u redovnim vremenskim razmacima. Adempas je dostupan u različitim jačinama i redovitim provjeravanjem Vašeg krvnog tlaka u početku liječenja, Vaš će liječnik osigurati da uzimate odgovarajuću dozu.

Kako započeti liječenje:

Liječnik će Vam reći koju dozu lijeka Adempas morate uzimati.

- Liječenje obično započinje nižom dozom.
- Liječnik će polako povećavati dozu ovisno o odgovoru na liječenje.
- Tijekom prvih tjedana liječenja liječnik će Vam morati mjeriti krvni tlak najmanje jednom svaka dva tjedna. To je potrebno radi odlučivanja o odgovarajućoj dozi lijeka.

Kako uzimati lijek

Adempas se primjenjuje kroz usta. Tablete treba uzimati 3 puta na dan, svakih 6 do 8 sati.

Zdrobljene tablete:

Ako imate poteškoća s gutanjem cijele tablete, razgovarajte sa svojim liječnikom o drugim načinima uzimanja lijeka Adempas. Tableta se može zdrobiti i pomiješati s vodom ili mekom hranom neposredno prije uzimanja.

Koliko lijeka morate uzeti

Preporučena početna doza je 1 tableta od 1 mg koja se uzima 3 puta na dan tijekom 2 tjedna. Liječnik će Vam povećavati dozu svaka 2 tjedna do najviše 2,5 mg 3 puta na dan (najviša dnevna doza od 7,5 mg) osim ako Vam krvni tlak bude jako nizak. U tom slučaju, liječnik će Vam propisati Adempas u najvišoj dozi koju dobro podnosite. Liječnik će odabrati najbolju dozu. Nekim bolesnicima mogu biti dovoljne niže doze 3 puta na dan.

Ako ste u dobi od 65 godina ili stariji

Možete biti pod povećanim rizikom od sniženog krvnog tlaka. Liječnik Vam može prilagoditi dozu.

Ako pušite

Ako pušite, preporučuje se da prestanete prije započinjanja liječenja, jer pušenje može smanjiti učinkovitost ovih tableta. Obavijestite liječnika ako pušite ili prestanete pušiti tijekom liječenja. Liječnik će možda trebati prilagoditi Vašu dozu.

Ako uzmete više lijeka Adempas nego što ste trebali

Obratite se liječniku ako ste uzeli više lijeka Adempas nego što ste trebali i ako primijetite bilo kakve nuspojave (pogledajte dio 4). Ako Vam se snizi krvni tlak (zbog čega možete osjećati omaglicu), onda Vam možda treba hitna medicinska pomoć.

Ako ste zaboravili uzeti Adempas

Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu. Ako zaboravite uzeti dozu, nastavite s uzimanjem sljedeće doze prema planiranom rasporedu.

Ako prestanete uzimati Adempas

Nemojte prestati uzimati ovaj lijek, a da prethodno o tome niste razgovarali sa svojim liječnikom. Ako prestanete uzimati ovaj lijek, bolest Vam se može pogoršati. Ako niste uzeli ovaj lijek 3 dana ili dulje, obratite se liječniku prije nego ga ponovno počnete uzimati.

Ako prelazite s lijeka Adempas na sildenafil ili tadalafil, ili obrnuto

Kako bi se izbjegle interakcije, Adempas i PDE-5 inhibitori (sildenafil, tadalafil) ne smiju se uzimati u isto vrijeme.

- Ako prelazite na lijek Adempas
 - nemojte uzeti Adempas najmanje 24 sata nakon posljednje doze sildenafil, odnosno najmanje 48 sati nakon posljednje doze tadalafila.
- Ako prelazite s lijeka Adempas
 - prestanite uzimati lijek Adempas najmanje 24 sata prije nego što počnete uzimati sildenafil ili tadalafil .

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Najozbiljnije nuspojave u odraslih su:

- **iskašljavanje krvi** (hemoptiza) (često, može se javiti u manje od 1 na 10 osoba)
- **akutno krvarenje iz pluća** (plućna hemoragija) koje može rezultirati iskašljavanjem krvi, i može biti fatalno (manje često, može se javiti u manje od 1 na 100 osoba).

Ako se to dogodi, **odmah se javite liječniku** jer Vam možda treba hitno liječenje.

Pregledni popis mogućih nuspojava (u odraslih bolesnika)

Vrlo često: mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba

- omaglica
- glavobolja
- probavne tegobe (dispepsija)
- proljev
- mučnina
- povraćanje
- oticanje udova (periferni edem)

Često: mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba

- upala u probavnom sustavu (gastroenteritis)
- niski broj crvenih krvnih stanica (anemija). Simptomi su blijeda koža, slabost ili nedostatak zraka
- nepravilni, jaki ili brzi otkucaji srca (palpitacije)
- niski krvni tlak (hipotenzija)
- krvarenje iz nosa (epistaksa)
- otežano disanje kroz nos (začepljen nos)
- upala želuca (gastritis)
- žgaravica (gastroezofagealna refluksna bolest)
- otežano gutanje (disfagija)
- bol u želucu, crijevima ili trbuhu (gastrointestinalna ili abdominalna bol)
- zatvor
- nadutost (abdominalna distenzija).

Nuspojave u djece

Općenito, nuspojave opažene **u djece u dobi od 6 do manje od 18 godina** liječene lijekom Adempas općenito su bile slične nuspojavama opaženima u odraslih. **Najčešće** nuspojave **u djece** bile su:

- **nizak krvni tlak** (hipotenzija) (**vrlo često**: može se javiti u više od 1 na 10 osoba)
- **glavobolja** (**često**: može se javiti u manje od 1 na 10 osoba).

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u Dodatku V**. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Adempas

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na blisteru i kutiji iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Adempas sadrži

- Djelatna tvar je riocigvat.
 - Adempas 0,5 mg filmom obložene tablete*
Jedna filmom obložena tableta sadrži 0,5 mg riocigvata.
 - Adempas 1 mg filmom obložene tablete*
Jedna filmom obložena tableta sadrži 1 mg riocigvata.
 - Adempas 1,5 mg filmom obložene tablete*
Jedna filmom obložena tableta sadrži 1,5 mg riocigvata.
 - Adempas 2 mg filmom obložene tablete*
Jedna filmom obložena tableta sadrži 2 mg riocigvata.
 - Adempas 2,5 mg filmom obložene tablete*
Jedna filmom obložena tableta sadrži 2,5 mg riocigvata.
- Drugi sastojci su:
Jezgra tablete: mikrokristalična celuloza, krospovidon (tip B), hipromeloza 5 cP, laktoza hidrat, magnezijev stearat i natrijev laurilsulfat (vidjeti kraj dijela 2 za dodatne informacije o laktozi i natriju).
Ovojnica tablete: hidroksipropilceluloza, hipromeloza 3 cP, propilenglikol (E 1520) i titanijev dioksid (E 171)
Adempas tablete od 1 mg, 1,5 mg također sadrže: željezov oksid, žuti (E 172)
Adempas tablete od 2 mg i 2,5 mg također sadrže: željezov oksid, žuti (E 172) i željezov oksid, crveni (E 172).

Kako Adempas izgleda i sadržaj pakiranja

Adempas je filmom obložena tableta (tableta):

Adempas 0,5 mg filmom obložene tablete

- Bijele, okrugle, bikonveksne tablete od 6 mm, označene Bayerovim križem s jedne strane te brojem 0.5 i slovom “R” s druge strane.

Adempas 1 mg filmom obložene tablete

- Blijedožute, okrugle, bikonveksne tablete od 6 mm, označene Bayerovim križem s jedne strane te brojem 1 i slovom "R" s druge strane.

Adempas 1,5 mg filmom obložene tablete

- Žutonarančaste, okrugle, bikonveksne tablete od 6 mm, označene Bayerovim križem s jedne strane te brojem 1.5 i slovom "R" s druge strane.

Adempas 2 mg filmom obložene tablete

- Blijedonarančaste, okrugle, bikonveksne tablete od 6 mm, označene Bayerovim križem s jedne strane te brojem 2 i slovom "R" s druge strane.

Adempas 2,5 mg filmom obložene tablete

- Crvenonarančaste, okrugle, bikonveksne tablete od 6 mm, označene Bayerovim križem s jedne strane te brojem 2.5 i slovom "R" s druge strane.

Dostupne su u kutijama od:

- 42 tablete: 2 prozirna kalendarska blistera, svaki s 21 tabletom.
- 84 tablete: 4 prozirna kalendarska blistera, svaki s 21 tabletom.
- 90 tableta: 5 prozirnih blistera, svaki s 18 tableta.
- 294 tablete: 14 prozirnih kalendarskih blistera, svaki s 21 tabletom.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Bayer AG
51368 Leverkusen
Njemačka

Proizvođač

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Njemačka

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet.

België / Belgique / Belgien

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@msd.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel: + 370 5 2780 247
dpoc_lithuania@msd.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: + 359 2 819 37 37
info-msdbg@merck.com

Luxembourg / Luxemburg

MSD Belgium
Tel/Tél: +32(0)27766211
dpoc_belux@msd.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: + 36 1 888-5300
hungary_msd@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf.: + 45 4482 4000
dkmail@msd.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel: +49 (0) 89 20 300 4500
medinfo@msd.de

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel: + 372 6144 200
dpoc.estonia@msd.com

Ελλάδα

MSD Α.Φ.Ε.Ε
Τηλ: + 30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@msd.com

France

MSD France
Tél : + 33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@msd.com

Ísland

Vistor ehf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)
dpoc.italy@msd.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ.: 800 00 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel.: + 371 67025300
dpoc.latvia@msd.com

Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.
Tel: 0800 9999 000 (+ 31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: + 47 32 20 73 00
medinfo.norway@msd.com

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
dpoc_austria@merck.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: + 351 214465700
inform_pt@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: + 40 21 529 29 00
msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: + 386 1 5204201
msd.slovenia@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel: + 421 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: + 358 (0)9 804650
info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: + 46 77 5700488
medicinskinfo@msd.com

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>.

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Adempas 0,15 mg/ml granule za oralnu suspenziju

riocigvat

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.
- Ova je uputa pisana kao da je čita osoba koja uzima lijek. Ako ovaj lijek dajete svom djetetu, zamijenite „Vi“ s „dijete“ kroz cijeli tekst.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Adempas i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Adempas
3. Kako primjenjivati Adempas
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Adempas
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Adempas i za što se koristi

Adempas sadrži djelatnu tvar riocigvat, stimulator gvanilat-ciklaze (sGC).

Plućna arterijska hipertenzija (PAH)

Adempas se primjenjuje za liječenje plućne arterijske hipertenzije u djece u dobi od 6 i više godina. U ovih bolesnika, stijenke krvnih žila pluća zadebljane su i žile postaju sužene. Adempas se uzima s određenim drugim lijekovima (tzv. antagonistima endotelinskih receptora).

U bolesnika s plućnom hipertenzijom, krvne žile koje provode krv iz srca u pluća postaju sužene, što otežava srcu pumpanje krvi u pluća i vodi do povišenog krvnog tlaka u žilama. Budući da srce mora raditi jače nego uobičajeno, osobe s plućnom hipertenzijom osjećaju umor, omaglicu i nedostatak zraka. Adempas širi krvne žile koje vode od srca do pluća, smanjujući simptome bolesti i poboljšavajući sposobnost obavljanja fizičkih aktivnosti.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Adempas

Nemojte primjenjivati Adempas

- ako primjenjujete **PDE-5 inhibitore** kao što su sildenafil, tadalafil i vardenafil. To su lijekovi za liječenje visokog krvnog tlaka u plućnim arterijama ili erektilne disfunkcije.
- ako imate **jako smanjenu funkciju jetre**
- ako ste **alergični** na riocigvat ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6)
- ako ste **trudni**
- ako primjenjujete **nitrate** ili **donore dušičnog oksida** kao što je amilnitrit. To su lijekovi koji se često koriste za liječenje povišenog krvnog tlaka, boli u prsima ili bolesti srca. To također uključuje i rekreacijske droge, tzv. „poppers“
- ako primjenjujete druge lijekove slične lijeku Adempas koji se zovu **stimulatori topljive gvanilat-ciklaze**, kao što je vericigvat. Pitajte svog liječnika ako niste sigurni.
- ako imate **nizak krvni tlak** prije nego što prvi put uzmete Adempas. Da biste počeli uzimati Adempas Vaš sistolički krvni tlak mora biti
 - 90 mmHg ili više ako je Vaša dob između 6 i 12 godina,
 - 95 mmHg ili više ako ste stariji od 12, a mlađi od 18 godina.
- ako imate **povišen krvni tlak** u plućima koji je povezan sa stvaranjem ožiljaka na plućima nepoznatog uzroka što se zove idiopatska pneumonija.

Ako se nešto od ovoga odnosi na Vas, **prvo se obratite liječniku** i nemojte primjenjivati Adempas.

Upozorenja i mjere opreza

Prije nego uzmete Adempas, obratite se svom liječniku ili ljekarniku

- ako imate **plućnu venookluzivnu bolest**, bolest zbog koje osjećate **nedostatak zraka**, jer se u plućima nakuplja tekućina. Liječnik može odlučiti dati Vam neki drugi lijek.
- ako ste nedavno imali ozbiljno **krvarenje iz pluća i dišnih puteva**
- ako ste bili podvrgnuti liječenju da se zaustavi **iskašljavanje krvi** (embolizacija bronhalnih arterija)
- ako uzimate lijekove protiv zgrušavanja krvi jer to može uzrokovati krvarenje iz pluća. Liječnik će Vam redovito provoditi krvne pretrage i mjeriti krvni tlak.
- Liječnik Vam može odlučiti kontrolirati krvni tlak
 - ako imate simptome **niskog krvnog tlaka** poput omaglice, ošamućenosti ili nesvjestice
 - ako uzimate lijekove za snižavanje krvnog tlaka ili za poticanje mokrenja
 - ako imate **probleme sa srcem ili cirkulacijom**.

ako ste stariji od 65 godina, jer je veća vjerojatnost za niski krvni tlak u ovoj dobnoj skupini.

Obavijestite liječnika ako

- ste na **dijalizi** ili Vam **bubrezi ne rade pravilno** jer se tada ne preporučuje primjena ovog lijeka
- Vam **jetra ne radi pravilno**.

Tijekom liječenja lijekom Adempas obratite se liječniku ako

- osjećate **nedostatak zraka** tijekom liječenja ovim lijekom. To može biti uzrokovano nakupljanjem tekućine u plućima. Ako je to zbog plućne venookluzivne bolesti pluća, liječnik može prekinuti liječenje lijekom Adempas.
- počnete ili prestanete **pušiti** za vrijeme liječenja ovim lijekom jer to može utjecati na razinu riocigvata u Vašoj krvi.

Djeca i adolescenti

Propisane su Vam Adempas granule za oralnu suspenziju. Za bolesnika s PAH-om u dobi od 6 i više godina i tjelesne težine 50 i više kg, Adempas je dostupan i u obliku tableta. Bolesnici tijekom liječenja mogu prelaziti s oralne suspenzije na tablete i obrnuto, ovisno o promjenama tjelesne težine. Djelotvornost i sigurnost primjene nisu dokazane za sljedeće pedijatrijske skupine:

- djeca mlađa od 6 godina zbog pitanja sigurnosti primjene.

Drugi lijekovi i Adempas

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove, osobito:

- **Nemojte uzimati lijekove koji se primjenjuju kod**
 - visokog krvnog tlaka ili srčane bolesti kao što su **nitрати i amilnitrit** ili drugi **stimulatori topljive gvanilat-ciklaze** kao što je vericigvat. Nemojte uzimati te lijekove zajedno s lijekom Adempas.
 - visokog krvnog tlaka u plućnim arterijama, jer ne smijete uzimati određene lijekove kao što su **sildenafil i tadalafil** zajedno s lijekom Adempas. Drugi lijekovi za povišen krvni tlak u plućnim arterijama, kao što su **bosentan i iloprost**, mogu se uzimati s lijekom Adempas, ali morate obavijestiti liječnika.
 - erektilne disfunkcije kao što su **sildenafil, tadalafil, vardenafil**. Nemojte uzimati ove lijekove zajedno s lijekom Adempas.
- **Sljedeći lijekovi mogu povišiti razinu lijeka Adempas u krvi, što povećava rizik od nuspojava. To su lijekovi za:**
 - liječenje gljivičnih infekcija kao što su **ketokonazol, posakonazol, itrakonazol**.
 - liječenje HIV-infekcije kao što su **abakavir, atazanavir, kobicistat, darunavir, dolutegravir, efavirenz, elvitegravir, emtricitabin, rilpivirin, ritonavir**.
 - liječenje epilepsije kao što su **fenitoin, karbamazepin, fenobarbiton**.
 - liječenje depresije kao što je **gospina trava**.
 - sprječavanje odbacivanja presađenih organa kao što je **ciklosporin**.
 - liječenje raka kao što su **erlotinib, gefitinib**.
 - liječenje mučnine, povraćanja kao što je **granizetron**.
 - liječenje želučanih tegoba ili žgaravice kao što su **aluminijev hidroksid i magnezijev hidroksid**. Uzmite antacide najmanje 2 sata prije ili 1 sat nakon primjene lijeka Adempas.

Adempas s hranom

Adempas se općenito može uzimati s hranom ili bez nje.

Međutim, ako imate niski krvni tlak, uzimajte Adempas uvijek s hranom ili uvijek bez hrane.

Trudnoća i dojenje

- **Kontracepcija:** Žene i adolescentice reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja lijekom Adempas. Razgovarajte s liječnikom o prikladnim metodama kontracepcije koje možete primjenjivati za sprječavanje trudnoće. Osim toga, trebate svaki mjesec napraviti test na trudnoću.
- **Trudnoća:** Nemojte primjenjivati Adempas tijekom trudnoće.
- **Dojenje:** Za vrijeme uzimanja ovog lijeka dojenje se ne preporučuje jer može naškoditi djetetu. Prije nego što primijenite ovaj lijek, obavijestite liječnika ako trenutno dojite ili planirate dojiti. Vaš će liječnik zajedno s Vama donijeti odluku hoćete li prestati dojiti ili prestati primjenjivati lijek Adempas.

Upravljanje vozilima i strojevima

Adempas umjereno utječe na sposobnost upravljanja biciklom i vozilima te sposobnosti rada sa strojevima. Može prouzročiti nuspojave kao što je omaglica. Trebate se upoznati s nuspojavama ovog lijeka prije upravljanja biciklom i vozilima te rada s bilo kakvim alatima ili strojevima (pogledajte dio 4).

Adempas sadrži natrijev benzoat

Ovaj lijek sadrži 1,8 mg natrijevog benzoata (E 211) u jednom ml oralne suspenzije.

Adempas sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži 0,5 mg natrija u jednom ml oralne suspenzije. Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po ml oralne suspenzije, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako primjenjivati Adempas

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Adempas je dostupan u obliku tableta ili granula za oralnu suspenziju.

Tablete su dostupne za primjenu u odraslih i djece tjelesne težine od najmanje 50 kg. Granule za oralnu suspenziju su dostupne za djecu tjelesne težine manje od 50 kg.

Kako započeti liječenje

Liječnik će Vam reći koju dozu lijeka Adempas morate uzimati.

- Liječenje obično započinje nižom dozom.
- Liječnik će polako povećavati dozu ovisno o odgovoru na liječenje.
- Tijekom prvih tjedana liječenja liječnik će Vam morati mjeriti krvni tlak najmanje jednom svaka dva tjedna. To je potrebno radi odlučivanja o odgovarajućoj dozi lijeka.

Liječnik će izračunati i reći Vam količinu oralne suspenzije u mililitrima (ml) koju trebate uzimati.

Nemojte sami prilagođavati dozu. Količina u ml mora se izmjeriti jednom od plavih štrcaljki priloženih u kutiji lijeka Adempas. Liječnik ili ljekarnik reći će Vam koju plavu štrcaljku koristiti (5 ml ili 10 ml).

Prije primjene

- Provjerite je li na kutiji napisana točna doza. Ako nije, obratite se liječniku ili ljekarniku kako biste ju dobili. Sačuvajte kutiju dok se granule za oralnu suspenziju ne potroše.
- Za pripremu i primjenu lijeka Adempas slijedite upute za uporabu priložene u kutiji, kako biste izbjegli probleme s rukovanjem, na primjer stvaranje grudica ili taloga u suspenziji
- Sav pribor za pripremu i uzimanje oralne suspenzije dolazi priložen uz lijek. Koristite samo negaziranu vodu radi izbjegavanja mjehurića.
- Za primjenu lijeka Adempas **koristite samo štrcaljke priložene u pakiranju** kako bi se osiguralo ispravno doziranje. Nemojte koristiti druge metode za uzimanje suspenzije, poput drugih štrcaljki, žlica, itd.

Kako uzimati lijek

Adempas se primjenjuje kroz usta. Svaka doza lijeka Adempas mora se progutati. Bolesnik mora progutati cijelu dozu lijeka. Primjenjujte Adempas 3 puta dnevno, približno svakih 6 do 8 sati.

Koliko lijeka morate primijeniti

Tijekom početne faze liječnik će odlučivati o dozi oralne suspenzije svaka 2 tjedna. Liječnik će Vam prilagoditi dozu na temelju tjelesne težine i krvnog tlaka. Maksimalna doza ovisi o tjelesnoj težini. Liječnik će tijekom liječenja odlučiti da li je i kada potrebno prijeći s tableta na oralnu suspenziju ili obrnuto zbog promjena tjelesne težine.

Ako pušite

Ako pušite, preporučuje se da prestanete prije započinjanja liječenja, jer pušenje može smanjiti učinkovitost ovog lijeka. Obavijestite liječnika ako pušite ili prestanete pušiti tijekom liječenja. Liječnik će možda trebati prilagoditi Vašu dozu.

Ako primijenite više lijeka Adempas nego što ste trebali

Obratite se liječniku ako ste primijenili više lijeka Adempas nego što ste trebali i ako primijetite bilo kakve nuspojave (pogledajte dio 4). Ako se krvni tlak snizi (što može uzrokovati omaglicu), može biti potrebna hitna medicinska pomoć.

Ako ste zaboravili primijeniti Adempas

Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu. Ako propustite dozu, nastavite s uzimanjem sljedeće doze prema planiranom rasporedu.

Ako prestanete uzimati Adempas

Nemojte prestati uzimati ovaj lijek, a da prethodno o tome niste razgovarali sa svojim liječnikom. Ako prestanete uzimati ovaj lijek, bolest Vam se može pogoršati. Ako niste uzeli ovaj lijek 3 dana ili dulje, obratite se liječniku prije nego ga ponovno počnete uzimati.

Ako prelazite s lijeka Adempas na sildenafil ili tadalafil, ili obrnuto

Kako bi se izbjegle interakcije, Adempas i PDE-5 inhibitori (sildenafil, tadalafil) ne smiju se uzimati u isto vrijeme.

- Ako prelazite na lijek Adempas
 - nemojte uzeti Adempas najmanje 24 sata nakon posljednje doze sildenafil, odnosno najmanje 48 sati nakon posljednje doze tadalafila.
- Ako prelazite s lijeka Adempas
 - prestanite primjenjivati lijek Adempas najmanje 24 sata prije nego što počnete primjenjivati sildenafil ili tadalafil .

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Neke od njih mogu biti ozbiljne. Ako se to dogodi, **odmah se javite liječniku** jer Vam možda treba hitno liječenje.

Nuspojave u djece

Općenito, nuspojave opažene **u djece mlađe od 18 godina** liječene lijekom Adempas bile su slične nuspojavama opaženima u odraslih. **Najčešće** nuspojave **u djece** bile su:

- **nizak krvni tlak** (hipotenzija) (**vrlo često**: može se javiti u više od 1 na 10 osoba)
- **glavobolja** (**često**: može se javiti u manje od 1 na 10 osoba).

Pregledni popis mogućih nuspojava (u odraslih bolesnika)

Vrlo često: mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba

- omaglica
- glavobolja
- probavne tegobe (dispepsija)
- proljev
- mučnina
- povraćanje
- oticanje udova (periferni edem)

Često: mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba

- upala u probavnom sustavu (gastroenteritis)
- niski broj crvenih krvnih stanica (anemija). Simptomi su blijeda koža, slabost ili nedostatak zraka
- nepravilni, jaki ili brzi otkucaji srca (palpitacije)
- niski krvni tlak (hipotenzija)
- krvarenje iz nosa (epistaksa)
- otežano disanje kroz nos (začepljen nos)
- upala želuca (gastritis)
- žgaravica (gastroezofagealna refluksna bolest)
- otežano gutanje (disfagija)
- bol u želucu, crijevima ili trbuhu (gastrointestinalna ili abdominalna bol)
- zatvor
- nadutost (abdominalna distenzija).

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Adempas

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije primjenjivati nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici boce iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ne čuvati na temperaturi iznad 30 °C.

Ne zamrzavati.

Nakon rekonstitucije, rok valjanosti suspenzije iznosi 14 dana na sobnoj temperaturi.

Rekonstituiranu suspenziju čuvati u uspravnom položaju.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Adempas sadrži

- Djelatna tvar je riocigvat.
Nakon pripreme, oralna suspenzija sadrži 10,5 g granula i 200 ml vode od čega se dobije 208 ml suspenzije s 0,15 mg riocigvata po ml.
- Drugi sastojci su: bezvodna citratna kiselina (E 330); okus jagode; hipromeloza; manitol (E 421); mikrokristalična celuloza i karmelozanatrij; natrijev benzoat (E 211) (za daljnje informacije o natrijevom benzoatu i natriju pogledajte kraj dijela 2); sukraloza (E 955); ksantan guma (E415).

Kako Adempas izgleda i sadržaj pakiranja

Adempas su bijele do gotovo bijele granule.

Sadržaj pakiranja:

- 1 boca (smeđe staklo) koja sadrži 10,5 g granula lijeka Adempas, zatvorena zatvaračem s navojem sigurnim za djecu.
- 1 štrcaljka za vodu od 100 ml (samo za jednokratnu uporabu) koja služi za mjerenje i dodavanje 200 ml vode u bocu.
- 1 nastavak za bocu i plave štrcaljke
- 2 plave štrcaljke od 5 ml s plavim klipom za izvlačenje i peroralnu primjenu lijeka Adempas (1 štrcaljka je rezervna). Skala na plavoj štrcaljki od 5 ml započinje s 1 ml. Graduacijske su oznake u razmacima od 0,2 ml.
- 2 plave štrcaljke od 10 ml s plavim klipom za izvlačenje i peroralnu primjenu lijeka Adempas (1 štrcaljka je rezervna). Skala na plavoj štrcaljki od 10 ml započinje s 2 ml. Graduacijske su oznake u razmacima od 0,5 ml.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Bayer AG
51368 Leverkusen
Njemačka

Proizvođač

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Njemačka

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet.

België / Belgique / Belgien

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@msd.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: + 359 2 819 37 37
info-msdbg@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf.: + 45 4482 4000
dkmail@msd.com

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel: +49 (0) 89 20 300 4500
medinfo@msd.de

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel: + 372 6144 200
dpoc.estonia@msd.com

Ελλάδα

MSD Α.Φ.Ε.Ε
Τηλ: + 30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@msd.com

France

MSD France
Tél : + 33 (0) 1 80 46 40 40

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel: + 370 5 2780 247
dpoc_lithuania@msd.com

Luxembourg / Luxemburg

MSD Belgium
Tel/Tél: +32(0)27766211
dpoc_belux@msd.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: + 36 1 888-5300
hungary_msd@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.
Tel: 0800 9999 000 (+ 31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: + 47 32 20 73 00
medinfo.norway@msd.com

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
dpoc_austria@merck.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: + 351 214465700
inform_pt@merck.com

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@msd.com

Ísland

Vistor ehf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)
dpoc.italy@msd.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ.: 800 00 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel.: + 371 67025300
dpoc.latvia@msd.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: + 40 21 529 29 00
msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: + 386 1 5204201
msd.slovenia@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel: + 421 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: + 358 (0)9 804650
info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: + 46 77 5700488
medicinskinfo@msd.com

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>.

Upute za uporabu

Adempas 0,15 mg/ml

Boca od 250 ml koja sadrži 10,5 g granula za pripremu oralne suspenzije lijeka Adempas

Djelatna tvar: riocigvat

Priprema i primjena oralne suspenzije (mješavine granula i vode)

Prije početka

- Suspenzija lijeka Adempas namijenjena je samo za primjenu kroz usta.
- Liječnik Vašeg djeteta reći će Vam točan volumen doze i učestalost primjene.
 - **Uvijek** primijenite volumen koji je propisao liječnik Vašeg djeteta, a ispravna doza i učestalost primjene neka budu zapisani u polju na vanjskoj strani kutije koje je predviđeno za to. Čuvajte kutiju do kraja primjene. Ako nisu zapisane u tom polju, obratite se djetetovom liječniku ili ljekarniku da Vam pruži te važne informacije.
 - **Nemojte sami mijenjati dozu.**
- Prije prve primjene lijeka Adempas i prije primjene svake doze pažljivo pročitajte sve dijelove uputa za uporabu.
- Pobrinite se da ste razumjeli upute prije početka. Ako niste, nazovite svog liječnika ili ljekarnika.
- Sačuvajte upute za uporabu, kako biste ih mogli pročitati i kasnije tijekom upotrebe lijeka Adempas.
- Daljnje informacije o lijeku Adempas mogu se pronaći u uputi o lijeku.

Informacije o potrebnom oprezu:



- **Nemojte** raspakirati pojedine komponente sve dok upute ne kažu da to učinite.
- **Nemojte** primjenjivati Adempas ako je bilo koja od komponenti otvorena ili oštećena.
- **Nemojte** primjenjivati Adempas nakon isteka roka valjanosti koji je naveden na kutiji.
- Kutija sadrži male dijelove. Oni mogu začepiti dišne putove i dovesti do opasnosti od gušenja. **Čuvajte izvan dohvata dojenčadi i male djece.**
- **Nemojte** koristiti plave štrcaljke za više bolesnika jer to može dovesti do infekcija. Slijedite ove "Upute za uporabu" za pripremu i primjenu Adempas oralne suspenzije, a za **bilo koje pitanje**, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili lokalnom predstavniku nositelja odobrenja navedenom na kraju upute o lijeku za Adempas.

Sadržaj pakiranja

Jedna kutija lijeka Adempas sadrži sljedeće komponente:



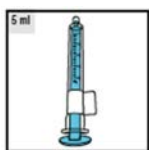
1 boca sa zatvaračem s navojem sigurnim za djecu. Boca sadrži granule lijeka Adempas



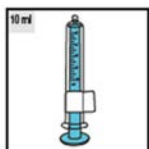
1 zapakirana štrcaljka za vodu od 100 ml (samo za jednokratnu uporabu)



1 zapakiran nastavak za bocu



2 zapakirane plave štrcaljke od 5 ml (1 štrcaljka je rezervna)



2 zapakirane plave štrcaljke od 10 ml (1 štrcaljka je rezervna)

Korištenje lijeka Adempas

- Suspenzija lijeka Adempas namijenjena je samo za primjenu kroz usta.
- Liječnik Vašeg djeteta reći će Vam točan volumen doze i učestalost primjene.
 - **Uvijek** primijenite volumen koji je propisao djetetov liječnik, a ispravna doza i učestalost primjene neka budu zapisani u polju na vanjskoj strani kutije koje je predviđeno za to. Čuvajte kutiju do kraja primjene. Ako nisu zapisane u tom polju, obratite se djetetovom liječniku ili ljekarniku da Vam pruže te važne informacije.
 - **Nemojte sami mijenjati dozu.**
- Sljedite detaljne upute za uporabu navedene u narednim poglavljima.
- Sačuvajte upute za uporabu kako biste ih mogli pročitati i kasnije tijekom liječenja lijekom Adempas.
- Pazite da se pridržavate uputa za primjenu lijeka.

Priprema oralne suspenzije

Priprema suspenzije radi se jednom sa svakom novom kutijom.

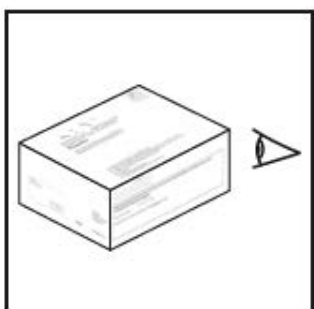
Prije pripreme oralne suspenzije:

Priprema – pripremite se

- Prije nego započnete, trebat ćete sljedeći pribor
 - Uzmite dva spremnika (kao što je šalica ili zdjela)
 - Jedan spremnik napunite s vodom za piće
 - Drugi spremnik je prazan
- Pripremite sljedeći dodatni pribor

- Spremnik s najmanje 300 ml negazirane vode za piće sobne temperature
- Maramicu za upijanje suviška vode

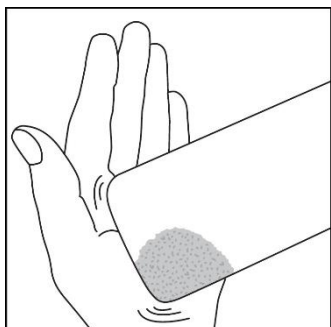
c. Temeljito operite ruke sapunom i potom ih osušite



d. Provjerite rok valjanosti na kutiji.

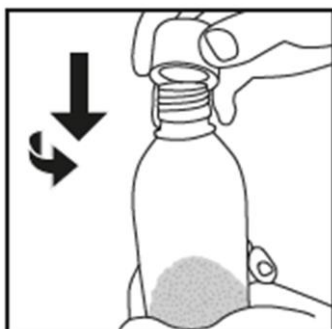
Nemojte primjenjivati lijek ako mu je rok valjanosti istekao.

Dodavanje 200 ml vode u bocu s granulama od 250 ml



Svaki put kada otvorite novu kutiju, koristite samo pribor isporučen u novoj kutiji.

- Nježno lupnite bocom po ruci dok granule ne plutaju slobodno.
- **Budite pažljivi** jer je boca izrađena od stakla.



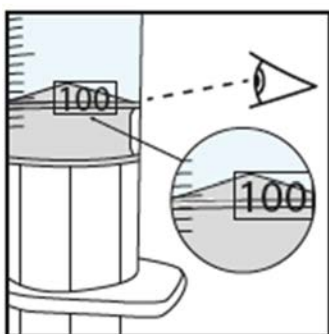
- a. Odvrnite zatvarač s navojem siguran za djecu (gurnite prema dolje i okrenite u smjeru suprotnom od kazaljki na satu).



- b. Raspakirajte štrcaljku za vodu.
- c. Uronite štrcaljku za vodu u spremnik s vodom.
- d. Uvucite volumen veći od 100 ml.
- e. Da biste to učinili, povucite klip prema sebi pazeći da otvor štrcaljke za vodu cijelo vrijeme bude ispod površine vode. To će spriječiti nastanak mjehurića zraka u štrcaljki.
- f. Izvadite štrcaljku iz vode.



- g. Okrenite štrcaljku za vodu tako da otvor bude okrenut prema gore.
→ Kada se štrcaljka drži otvorom prema gore, svi mjehurići zraka otići će na vrh.
Lupnite ju prstima kako biste dodatno pomaknuli mjehuriće zraka prema vrhu.

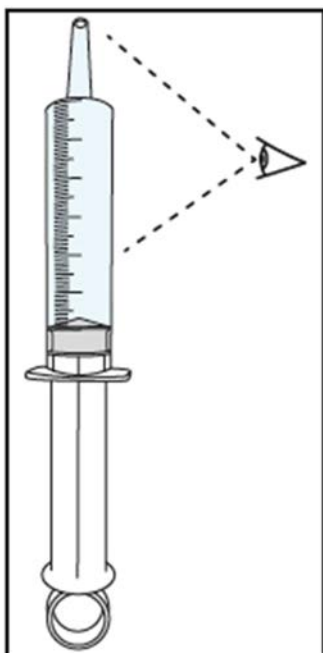


- h. Potisnite klip sve dok gornji prsten čepa klipa ne dosegne oznaku za 100 ml.
→ Tijekom pritiskanja klipa iz vrha štrcaljke za vodu može curiti voda. Ta suvišna voda može se upiti maramicom.

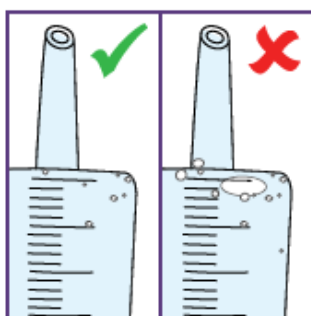
**Informacije
o potrebnom oprezu:**



Gornji prsten crnog čepa klipa **mora biti točno poravnat s oznakom za 100 ml** kako bi se postigla ispravna koncentracija suspenzije.

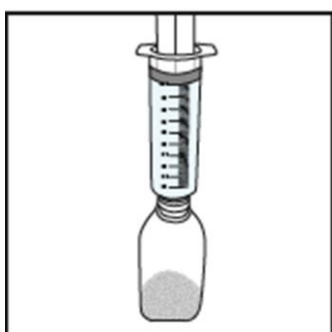


- i. Nastavite držati štrcaljku s vodom tako da otvor bude okrenut prema gore i pažljivo provjerite vodu u štrcaljki:
 - je li volumen točan,
 - ima li mjehurića zraka.
 Mali mjehurići zraka nisu kritični, ali velike mjehuriće zraka morate ukloniti.

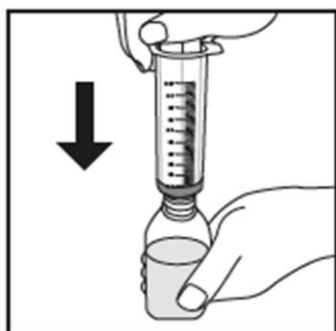


- j. Ako štrcaljka za vodu nije ispravno napunjena ili sadrži previše zraka:

- a. Ispraznite štrcaljku za vodu
- b. Ponovite korake od c. do i.



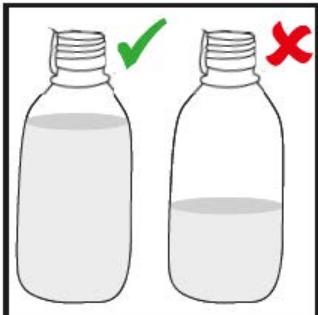
- k. Stavite napunjenu štrcaljku za vodu na gornji rub otvora boce.



- l. Čvrsto držite bocu.
Polako pritišće klip prema dolje.

Ukupni volumen vode mora se prenijeti u bocu.

- m. Još jedanput ponovite korake rekonstitucije (od c. do l.).

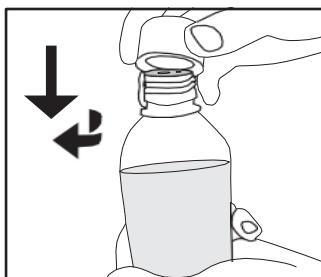
	Informacije o potrebnom oprezu:  Bocu s granulama potrebno je napuniti s ukupno 200 ml vode (2 x 100 ml).
---	---

Postavljanje nastavka i miješanje oralne suspenzije

- Raspakirajte nastavak za bocu.
- Nastavak **potpuno** gurnite u vrat boce.



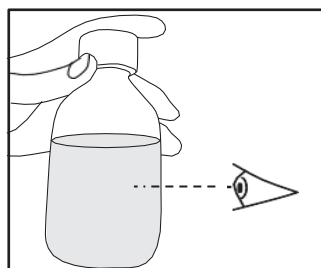
- Čvrsto zatvorite bocu pomoću zatvarača s navojem.



- Nježno protresajte bocu najmanje 60 sekundi.
→ Cilj je dobro izmiješati suspenziju.



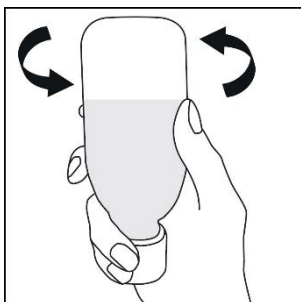
- Provjerite je li suspenzija dobro izmiješana:
 - bez grudica,
 - bez taloga.



**Informacije o
potrebnoj oprezi:**



Za ispravnu dozu: suspenzija **ne** smije sadržavati **nikakve** grudice ni talog. Nemojte koristiti ovaj lijek dok god suspenzija sadržava grudice ili talog.



f.

Ako postoje **grudice ili talog** → okrenite bocu naopako
→ protresite ju u različitim smjerovima
→ ako je potrebno, pričekajte neko vrijeme i protresite ju ponovno, sve dok više nema grudica ili taloga.

Nemojte više dodavati vodu u bocu.

Suspenzija ima rok valjanosti 14 dana na sobnoj temperaturi.

g. Na naljepnicu boce napišite datum roka valjanosti upravo pripremljene suspenzije.

Rok valjanosti = (datum rekonstitucije + 14 dana)

Prikazani piktogram samo je primjer.



Odabir propisane doze na svakoj novoj plavoj štrcaljki

**Informacije o
potrebnoj oprezi:**



Nakon što se doza na plavoj štrcaljki fiksira, ne može se više mijenjati.

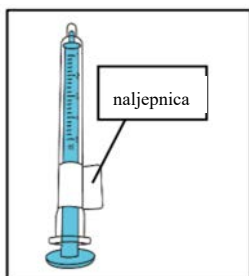
- **Naljepnicu koja se može odlijepiti nemojte odlijepiti sve dok to nije navedeno u uputama za uporabu.**
- Plava štrcaljka ima **crveni** gumb za fiksiranje volumena. Ovaj je gumb na početku prekriven naljepnicom koja se može odlijepiti.
- Pritiskom na **crveni** gumb fiksira se volumen štrcaljke, a to se može učiniti samo jednom.
- **Nemojte** pritisnuti **crveni** gumb sve dok to nije navedeno u uputama za uporabu.

**Odabir odgovarajuće plave
štrcaljke**

U ovoj kutiji priložene su plave štrcaljke različitih volumena:

- **plave štrcaljke od 5 ml** za doze od **1 ml do 5 ml**.
- **plave štrcaljke od 10 ml** za doze iznad **5 ml**.

U slučaju da propisana doza iznosi 11 ml:
primijenite 2 x 5,5 ml pomoću plave štrcaljke od 10 ml.

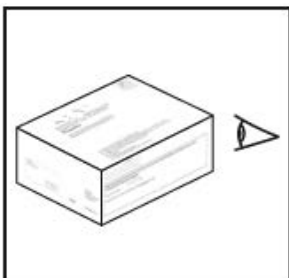


- a. Odaberite odgovarajuću plavu štrcaljku na temelju doze koju je propisao liječnik Vašeg djeteta.
- b. Raspakirajte plavu štrcaljku.

Podešavanje potrebne doze na novoj plavoj štrcaljki

Plava štrcaljka ima skalu (u ml).

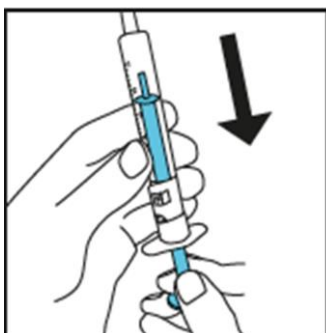
- Skala na plavoj štrcaljki od 5 ml započinje s 1 ml. Graduacijske oznake su u razmacima od 0,2 ml.
- Skala na plavoj štrcaljki od 10 ml započinje s 2 ml. Graduacijske oznake su u razmacima od 0,5 ml.



- a. Pregledajte dozu navedenu u odgovarajućem polju na vanjskoj strani kutije.

- b. **Ako informacija nije dostupna:**
Zatražite je od liječnika.

- c. Držite plavu štrcaljku otvorom okrenutom prema gore.

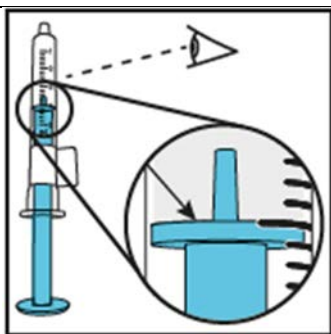


- d. **Polako** povlačite klip sve dok gornji rub ne dosegne oznaku volumena koji je potrebno primijeniti. Pri pomicanju klipa možete čuti klik za svaku graduacijsku oznaku na koju se može podesiti.

Informacije o potrebnom oprezu:

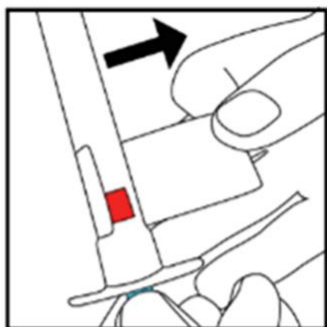


Gornji rub čepa klipa **mora biti točno poravnat** s ispravnom oznakom volumena koji je potrebno primijeniti.



Budite oprezni, nemojte povući klip preko volumena koji je potrebno primijeniti.

Budite oprezni, nemojte pritisnuti naljepnicu pri povlačenju klipa.



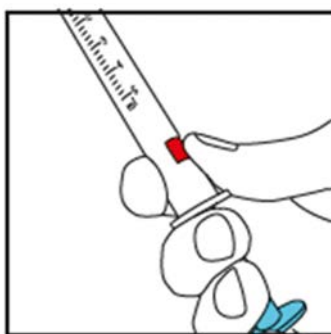
e. **Potpuno** uklonite naljepnicu koja se može odlijepiti s plave štrcaljke.

Sada možete vidjeti **crveni** gumb za fiksiranje volumena.

f. Ponovno provjerite položaj klipa. Pobrinite se da gornji rub klipa bude točno poravnat s ispravnom oznakom volumena koji je potrebno primijeniti.

g. **Ako položaj plavog klipa ne odgovara potrebnom volumenu:**

Prilagodite ga.



h. Ako položaj plavog klipa odgovara potrebnom volumenu, jednom pritisnite **crveni** gumb radi fiksiranja položaja.

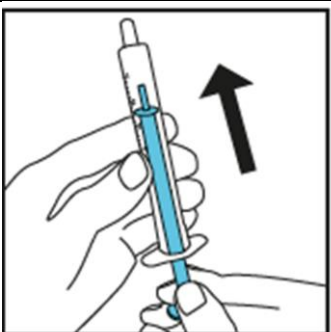
→ Pritiskom na **crveni** gumb čut ćete zvuk klika.

→ Sad je postavljena potrebna doza.

Informacije o potrebnom oprezu:



- Ako primijetite da je odabrana pogrešna doza (a crveni gumb je pritisnut), koristite odgovarajuću rezervnu plavu štrcaljku.
- Ponovite korake od a. do h. s novom plavom štrcaljkom.



i. Potisnite klip u plavoj štrcaljki prema gore do kraja. Plava štrcaljka sada se može koristiti.

Primjena oralne suspenzije

Protresanje oralne suspenzije

Za svaku primjenu slijedite korake opisane u nastavku.

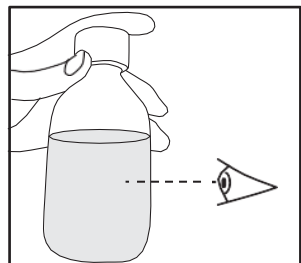
Informacije o potrebnom oprezu:



Ako je suspenzija bila pohranjena u hladnjaku, pričekajte da dosegne sobnu temperaturu.



a. Prije primjene svake doze **nježno** protresajte bocu **najmanje 10 sekundi**. Cilj je dobro izmiješati suspenziju.



b. Provjerite je li suspenzija dobro izmiješana, tj.:

- bez grudica,
- bez taloga.

c. **Ako postoje grudice ili talog:** ponovite prethodne korake a. + b.

Napomena

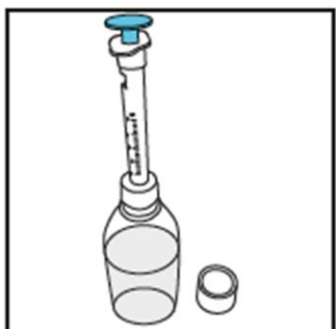
- Protresanje može dovesti do stvaranja pjene.
- Ostavite bocu da odstoji dok se pjena ne otopi.
- Veći otvor vidljiv na adapteru služi za spajanje plave štrcaljke.
- Na površini adaptera za bocu ne smije biti tekućine.



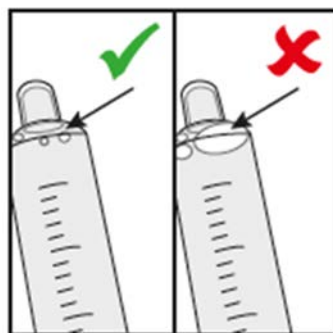
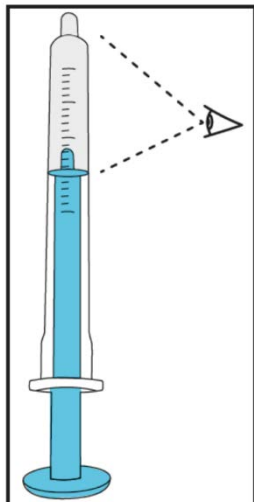
d. Odvrnite zatvarač s navojem, ali ostavite nastavak na vrhu boce.

e. **Ako na nastavku ima imalo tekućine:** uklonite tekućinu čistom maramicom.

Uvlačenje potrebne doze



a. Držite bocu u uspravnom položaju. Umetnite vrh plave štrcaljke **do kraja** u veliki otvor adaptera.



- b. Okrenite bocu naopako.
- c. **Polako** povlačite plavi klip dok se ne zaustavi (tj. dok se ne dosegne postavljena doza).

- d. Pažljivo provjerite ima li zraka u plavoj štrcaljki. Manji mjehurići zraka nisu kritični.

e. Ako postoje veliki mjehurići zraka:

- Vratite suspenziju u bocu potiskujući klip natrag u plavu štrcaljku što je više moguće.
- Ponovite gornje korake od b. do e.

- f. Vratite bocu u uspravan položaj.

- g. **Pažljivo** izvadite plavu štrcaljku iz adaptera.

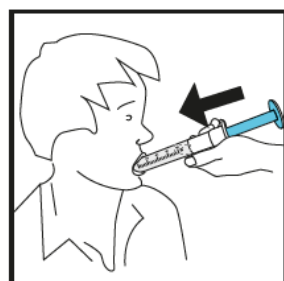
- h. Držite plavu štrcaljku uspravno i provjerite:
 - je li napunjen vrh,
 - je li napunjen ispravan volumen,
 - ima li velikih mjehurića zraka.

i. Ako su prisutni veliki mjehurići zraka ili zrak u vrhu:

- Ponovno umetnite vrh plave štrcaljke do kraja u veliki otvor adaptera.
- Vratite suspenziju u bocu potiskujući klip natrag u plavu štrcaljku što je više moguće.
- Ponavljajte korake od b. do h. sve dok se više ne vide veliki mjehurići zraka.

- j. Zatvorite bocu zatvaračem s navojem. Primijenite suspenziju odmah nakon punjenja plave štrcaljke.

Primjena propisane doze



- a. Stavite plavu štrcaljku u usta bolesnika.
- b. Usmjerite vrh prema obrazu kako biste omogućili prirodno gutanje.
- c. **Polako** potiskujte klip prema dolje dok se klip ne zaustavi (plava štrcaljka potpuno je prazna).
- d. Pobrinite se da bolesnik proguta cijelu dozu.



- e. Potaknite bolesnika da nakon toga popije tekućine.

Informacije o potrebnom oprezu:



- Bolesnik mora progutati punu dozu lijeka.
-

Čišćenje i čuvanje

Plava štrcaljka mora se očistiti nakon svake primjene

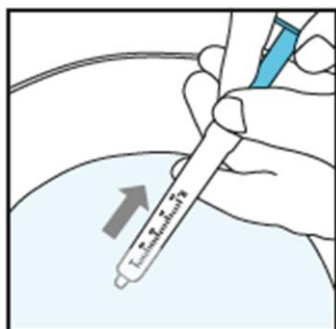
Slijedite korake za čišćenje pribora navedene u nastavku. Ukupno su potrebna **tri** ciklusa čišćenja da bi se osiguralo pravilno čišćenje.

Čišćenje

Informacije o potrebnom oprezu:



- Plavu štrcaljku nemojte prati u perilici posuđa.
- Nikada nemojte prokuhavati plavu štrcaljku.



- a. Uronite vrh plave štrcaljke u posudu s vodom.
b. Povucite vodu dok se klip ne zaustavi.



- c. Ispraznite plavu štrcaljku u pripremljenu praznu posudu.

- d. Ponovite korake od a. do c. **još dva puta**.
e. Nakon čišćenja potisnite klip unutra dok se ne zaustavi.
f. Čistom maramicom osušite vanjsku površinu štrcaljke.

Čuvanje

Spremite plavu štrcaljku na čisto i suho mjesto do sljedeće primjene.
Čuvati zaštićeno od sunčeve svjetlosti.

Zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal, štrcaljke i adapter potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.